



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

---

**FACULTAD DE ODONTOLOGIA**

**PROCEDIMIENTOS ODONTOLÓGICOS  
EN PACIENTES CON HEMOFILIA**

**T E S I S**

Que para obtener el Título de  
**CIRUJANO DENTISTA**

presenta

**GABRIELA CHAVEZ GONZALEZ**

**México, D. F.**

**1984**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## INDICE

	PAGS.
INTRODUCCION.	1
CAPITULO I      HEMOFILIA.	3
1. Sinónimos y Definición.	3
CAPITULO II     INCIDENCIA A LA HEMOFILIA Y TRASTORNOS - AFINES.	6
1. Incidencia Real.	
CAPITULO III    GENETICA.	
CAPITULO IV     COAGULACION.	
1. Constantes Fisiológicos de las prue - bas que se solicitan al laboratorio - en los estados hemorragiparos.	23
CAPITULO V      LA ANORMALIDAD HEMOSTATICA.	27
CAPITULO VI     EL PACIENTE HEMOFILICO.	34
CAPITULO VII    DIAGNOSTICO DE LA HEMOFILIA	42
CAPITULO VIII   OTRAS VARIETADES DE HEMOFILIA	49
1. Hemofilia leve.	52
2. Enfermedad de Van Willebrand. (Sudohemofilia, Hemofilia Vascular).	56
3. Enfermedad de Christmas (Déficit del- Factor IX, Hemofilia B, Déficit del -- componente Trombo Plástico del plas- ma, Déficit de PTC).	62

CAPITULO IX	PROFILAXIS DE LA HEMOFILIA.	66
CAPITULO X	FRACCIONES PLASMATICAS USADAS EN LA HEMOFILIA.	69
	1. Uso de Concentrados de Factor VII (AHC)	69
	2. Crío Precipitado.	71
	3. Factor Antihemofílico Courtland Humano.	74
	4. Método 4 con Hemofilia (Factor Antihemofílico Humano.	76
CAPITULO XI	TRATAMIENTO.	
	1. Terapéutica de las Hemorragias.	79
	2. Tipos de tratamiento.	88
CAPITULO XII	TRATAMIENTO ODONTOLOGICO.	92
	1. Estado Bucal	92
	2. Prevención	95
	3. Enfermedad Periodontal.	97
	4. Conservación	98
	5. Tratamiento Pulpar	101
	6. Maloclusión	103
	7. Extracciones Dentales.	105
	8. Hemorragia de las Mucosas.	108
CONCLUSIONES.		112
BIBLIOGRAFIA.		114

## INTRODUCCION

Es importante mencionar la importancia que tiene la Hemofilia como entidad patológica en la actualidad, ya que este padecimiento es mas conocido por lo descrito en la historia de la Medicina en forma superficial que como un problema por el cual se continúan realizando investigaciones profundas ya que su origen y etiología no han sido totalmente descubiertos en nuestro tiempo.

Existen dos grandes objetivos a desarrollar en el presente trabajo; primero está encaminado a que el odontólogo tenga conocimiento en forma profunda y actualizada de múltiples padecimientos que como la Hemofilia estaban considerados exclusivos del área médica.

Como sabemos una de las causas más frecuentes de mortalidad en la Hemofilia es la hemorragia incontrolable secundaria a procedimientos Odontológicos. Este alto índice de mortalidad en la Hemofilia debe en el futuro disminuir sustancialmente una vez que el Odontólogo conozca y domine el manejo y tratamiento de éste tipo de pacientes.

El segundo objetivo es darle al Cirujano Dentista, las pautas para el diagnóstico, el manejo del aspecto hematológico y un detallado plan de tratamiento en el manejo del paciente hemofílico en el campo estrictamente Odontológico. Para esto

hacemos análisis de las particularidades del paciente hemofílico en general.

Describiremos el método para el análisis de su estado bucal, su prevención y conservación así como los procedimientos a seguir desde el tratamiento de una cavidad hasta las extracciones quirúrgicas.

De cumplirse estos objetivos, creemos que lo aportado en el presente trabajo será de utilidad como tesis de consulta; para todo el Odontólogo que en el futuro se presente frente a un paciente hemofílico.

## CAPÍTULO I

### HEMOFILIA

#### I. Sinónimos y Definición.

Desde 1839 se emplea el término Hemofilia para designar una anomalía constitucional de la coagulación de la sangre, que depende de la transmisión hereditaria de un rasgo mendeliano recesivo vinculado al sexo, y se caracteriza por una tendencia a la hemorragia prolongada durante toda la vida de las personas del sexo masculino afectadas. Otras investigaciones comprobaron que la hemorragia obedece a la deficiencia de un factor plasmático necesario para la coagulación ("globulina antihemofílica" o factor VIII). A continuación se descubrió que existe un trastorno idéntico en esencia, por deficiencia de otro factor, el factor IX, ("componente tromboplastínico del plasma", PTC, y se conoce como hemofilia B). Recientes estudios demostraron que la deficiencia de otros componentes, más que intervienen en la coagulación o la acción de cier-

tos anticoagulantes, conducen a otros estados semejantes a la hemofilia.

Para designar a estos trastornos se propusieron numerosos nombres, - muchos de los cuales incorporan el término hemofilia, como pseudohemofilia, deuterohemofilia, parahemofilia y estados hemofiloides A, B, C y D. Ha surgido confusión porque distintos autores emplearon el mismo - término de diversas maneras; además, muchos de los términos no resultaron útiles porque indican más lo que semejan que lo que son. El mejor argumento para el empleo de la palabra hemofilia en más de un estado, - es el de la deficiencia de factor IX, para el cual se propuso hemofilia B, porque esta enfermedad es muy parecida a la hemofilia clásica (A). Sin embargo, sería más conveniente seguir empleando el término hemofilia como siempre, y designar los estados parecidos con el nombre del factor de la coagulación que está en déficit.

## 2. Historia.

Desde hace muchos siglos se reconoce a esta forma de diátesis he-

morrágica como una propensión a sangrar de tipo familiar, que tiende a ser grave y a veces fatal. Lo prueban los escritos del rabino Simón Ben Gamaliel (siglo II d.de C.) en el Talmud de Maimónides, médico y filósofo hebreo, y de Albucasis el árabe (siglo XII). Aunque en 1803, el doctor

(1), (2)

John C. Otto de Filadelfia hizo una clara descripción de la enfermedad,

(3)

Nasse aportó una colección más completa de casos en 1820, además

de formular la ley de transmisión de la hemofilia. El nombre hemofilia se debe a Schönlein (1839), quien designó así a la "enfermedad del

sangrante". A.E. Wright llamó la atención sobre el tiempo de coagulación prolongado en 1839. Los primeros investigadores importantes en la

materia fueron Sahli, Addis y Howell. La literatura primitiva comprende

(4)

(5)

monografías muy completas. Un adelanto importante consistió en la separación de la globulina antihemofílica del plasma humano y, el descubri-

(6)

(7)

miento de una enfermedad idéntica en ciertos perros, ofreció una oportunidad sin precedentes para el estudio de este trastorno.

## CAPÍTULO II

### INCIDENCIA A LA HEMOFILIA Y TRASTORNOS AFINES.

Los primeros datos sobre casos de hemofilia comprenden los correspondientes a la deficiencia de factor IX porque ambos estados son clínicamente idénticos. No cabe duda de que los datos excluyen muchos casos de menor gravedad. Bien conocida entre los europeos y sus descendientes en otras regiones, también hubo casos de hemofilia en Japón, pero la enfermedad sería rara entre los chinos. Es rara entre los negros, en particular entre los presuntos individuos de raza pura. Se registró hemofilia en un indio norteamericano. Se conoce bien la existencia del rasgo hemofílico en ciertas familias de la realeza en Europa. Todos los estudios demuestran que la hemofilia clásica es mucho más frecuente que la deficiencia de factor IX. Una reseña de comunicaciones originadas en 17 países, que comprende diversas regiones de varios de ellos, revela una relación término a término a favor de la hemofilia clásica de 4:1, con una gama de 7:3 a 9:1. De 187 hemorrágicos estudiados en Gran Bretaña, 138 fueron casos de defi - -

ciencia de factor XI, 11 de enfermedad de Von Willebrand; 2 presentaban un anticoagulante circulante, quizá desde la niñez y 13 no pudieron clasificarse.

(8) En una serie suca de 175 familias de hemorrágicos, 101 sufrían deficiencia de factor VIII; 22 deficiencia de factor IX; 39 enfermedad de Von Willebrand; 2 deficiencia de factor VII; 1 afibrinogenemia congénita,

(9) y 3 el síndrome de Ehlers Danlos. Se describieron deficiencias de factor

(10), (11) VIII y de factor IX en ramas remotas de la misma familia y se informó -

que tales deficiencias ocurrieron al mismo tiempo, como deficiencias de los factores VIII y XI, y deficiencias de los factores VIII y VII. Además, se observaron varias otras combinaciones.

### 1. Incidencia Real.

La presentación esporádica de la hemofilia clásica en niños sin historia previa familiar se observa en cerca del 25 al 30 % de los enfermos, y ello se debe a que el proceso no ha sido reconocido con anterioridad, o bien, a que es fruto de una mutación en que aparecen por primera vez varones hemofílicos o hembras portadoras.

## CAPÍTULO III

### GENÉTICA

La hemofilia clásica es un trastorno congénito grave que consiste en una alteración hereditaria del proceso formador de tromboplastina hemática debida a un déficit congénito de globulina antihemofílica. Desde hace tiempo, se reconoce que la hemofilia es una anomalía constitucional que se transmite como rasgo recesivo vinculado al sexo. Esto significa que los factores o genes responsables de su aparición se hallan en los cromosomas X de las células reproductoras.

Aunque la enfermedad se limita al hombre, éste la transmite a su nicto a través de una hija sana. Los hijos del hombre afectado son normales y no pueden transmitir el defecto a ninguno de sus descendientes. Las hijas del hombre afectado, todas en apariencia sanas, pueden transmitir el rasgo como defecto manifiesto a la mitad de sus hijos, y como característica recesiva u oculta a la mitad de sus hijas.

El descubrimiento de un trastorno hemorrágico hereditario y vinculado al sexo en el perro, que en todos los sentidos sería idéntico a la hemofilia humana, permitió estudiar la genética del trastorno. Estos experimentos confirmaron las conclusiones del estudio de las familias hemofílicas y también hizo posible obtener deliberadamente hemofilia en el sexo femenino. Se reconocía que esto es teóricamente posible si la mujer es hija de un padre hemofílico y de una madre portadora, pues de ese modo adquiriría dos cromosomas X con el gen hemofílico, uno del padre y otro de la madre. Según la teoría, un solo cromosoma portador del gen hemofílico no ocasiona deficiencia de factor VIII en la hembra porque es dominado por el cromosoma X no afectado.

Además del hecho de que no podría esperarse que los matrimonios entre hombres hemorrágicos y mujeres portadoras sean frecuentes, se sospechó que la presencia de doble cantidad del defecto tiene que ser letal porque inhibiría el desarrollo del embrión. La obtención experi-

mental de hemofilia en una perra demuestra que no es así. Este animal fue idéntico a sus hermanos en lo tocante al defecto de la coagulación. Retrospectivamente, y considerando que en la hemofilia masculina grave no se logra determinar la presencia de factor VIII en el plasma, habría podido presumirse que en la mujer portadora de dos cromosomas X hemofílicos la enfermedad no podría ser peor.

La hemofilia clásica ocurre en muy raras ocasiones en las hembras y, cuando este hecho se presenta, es debido en general a una unión matrimonial entre un varón hemofílico y una mujer portadora. Una hemofilia grave debida a un déficit del factor VIII (AHG\*) ocurre a veces en hembras (confirmadas por estudios cromosómicos) nacidas de una mujer portadora y un padre no hemofílico. Estos casos se explican por la posible mutación espontánea que provoca un gen hemofílico en el cro-

(12)

mosoma heredado del padre. Lusher y colaboradores describieron un caso de déficit de globulina antihemofílica (factor VIII) con una diátesis

\* Globulina Antihemofílica

hemorrágica anormal en una niña negra de 14 meses de edad que poseía una historia familiar negativa. Recientemente se han descrito también otros casos que afectan a hembras.

En el momento del parto, la concentración plasmática del factor VIII (AHG) es anormalmente alta (135 % comparado con el 97.5 % en los individuos normales testigos). El embarazo puede aumentar la concentración media del factor VIII en más del 50 %. Es posible que este valor elevado se halle en relación con la mayor concentración de fibrinógeno en la mujer embarazada, puesto que estos dos factores pueden hallarse íntimamente asociados. El valor de AHG en los recién nacidos normales no guarda ninguna relación con el que posee la madre en el momento del parto. El factor VIII (AHG) no pasa con facilidad la barrera placentaria, por lo que los recién nacidos con un déficit de este factor pueden presentar manifestaciones clínicas a partir del nacimiento. El embarazo se ha interpretado como un estado de hipercoagulabilidad, que se caracteriza por

un incremento en los factores que participan en la formación de trombo -  
plastina intrínseca y en el paso de protrombina a trombina. El factor IX

(14)

(PTC\*) se halla también aumentado en el embarazo.

(15)

(16)  
Strauss ha demostrado que los casos esporádicos constituyen apro-  
ximadamente 1/3 de todos los casos de hemofilia A y 1/5 de los de hemo-  
filia B. Estos casos habfan sido atribuidos a mutaciones o a ignorancia -  
de la historia familiar. En las familias por él estudiadas, la presencia -  
esporádica estuvo de forma llamativa asociada con enfermedad grave. Ca-  
bfa suponer que tales casos se debfan a mutación genética o a transmi --  
sión de un gen a través de varias generaciones de hembras portadoras, -  
sin expresión conocida en varones. De la determinación de los niveles -  
de factor VIII y de la alta proporción de no portadoras entre las abuelas  
maternas en comparación con las madres portadoras, dicho autor concluy-  
ó que, en los casos esporádicos, el gen hemofílico se presentaba por -  
mutación reciente. En estos trabajos, Strauss calificó de hemofilia A -

\* Componente Tromboplastínico del Plasma.

grave, los casos en que el nivel de factor VIII era inferior al 0.5 %, mientras que no eran graves aquellos otros en que oscilaban entre el 1 y 35 %.

Se ha demostrado que entre el 5 y el 10 % de pacientes con hemofilia

(17), (18)

A y B sintetizan moléculas de factores VIII y IX, que neutralizan completamente sus anticuerpos respectivos, pero carecen de actividad de coagulación. En tanto que la mayoría de pacientes con hemofilia A y B no pueden sintetizar, respectivamente, los factores VIII y IX. Se han descrito variantes de cada uno de ellos en que una proteína afín a la AHG, no funcional, pero que antigénicamente provoca reacción cruzada, inactiva un anticoagulante para la AHG o para el factor IX. Es de creer que este polimorfismo de la hemofilia A y B represente un grupo heterogéneo con diferentes mecanismos genéticos.

Un polimorfismo semejante no se ha comprobado aún en la enfermedad de Von Willebrand, en que la síntesis de AHG se origina, al parecer, con la transfusión de plasma normal, plasma hemofílico o suero.

Se han comunicado los casos de 3 afectos de enfermedad de Christmas, cuyo plasma mostraba prolongación del tiempo de protrombina de una fase ante la tromboplastina de cerebro bovino. En estos pacientes se encontró un inhibidor de la reacción entre el factor X, el factor VII y el extracto de cerebro bovino. El constituyente anormal responsable de este inhibidor parece ser el factor IX, que es funcionalmente inactivo, pero antigénicamente indiferenciable del factor IX anormal. La enfermedad de Christmas se puede, por tanto, clasificar en dos tipos: 1) hemofilia B<sup>+</sup> (enfermedad de Christmas<sup>+</sup>), que es el defecto observado en los 3 pacientes que tuvieron reacción anómala al cerebro bovino y cuya sangre contiene una proteína antigénicamente indiferenciable del factor IX, y 2) hemofilia B<sup>-</sup> (enfermedad de Christmas<sup>-</sup>), o enfermedad de Christmas clásica, en que falta el factor IX.

Aunque es sabido que la mayoría de factores de la coagulación se sintetizan en el hígado, hay pruebas de que también el bazo es capaz de

sintetizar el factor VIII. Al parecer, el bazo tiene potencialidad de almacenar o liberar el factor VIII, o de provocar la liberación de este factor a partir de algún otro punto. Se cree que alrededor de los 3/5 del factor VIII circulante se sintetizan en el hígado, 1/5 en el bazo y cantidades inferiores, en el timo y médula ósea. Se estudia el posible trasplante de

(19)

bazo humano en los casos críticos de hemofilia.

## CAPÍTULO IV

(20), (21), (22)

### COAGULACIÓN

Las enfermedades llamadas hemorragias se caracterizan por la facilidad y profusión con que la sangre sale de los vasos, con traumatismos leves o pequeñas soluciones de continuidad de piel o mucosas, y aún sin que existan estos motivos. Tienen como base etiopatogénica la alteración del mecanismo de la hemostasia, en el cual intervienen tres factores: el vascular, las plaquetas, y los factores plasmáticos de la coagulación.

Su participación se puede también distinguir en las tres fases siguientes: 1) Vascular. - Cuando un vaso se lesiona, se contrae de inmediato, tanto por un reflejo nervioso de tipo axónico, como por la acción de sustancias vasoconstrictoras: catecolaminas, serotoninas; la circulación se hace lenta y las plaquetas se sitúan en la periferia del vaso.

2) Plaquetar. - Inseguida de la fase puramente vascular, las plaquetas se adhieren entre sí y forman el "tapón hemostático". Este fenómeno es re-

versible y su fuente de energía es el difosfato de adenosina, que se forma en las plaquetas y en el endotelio vascular. El tapón deja espacios que pueden ser atravesados por los eritrocitos. El paso inmediato es la agregación irreversible de las plaquetas, o metamorfosis viscosa, que requiere trazas de trombina, sustancia que se forma en la atmósfera plaquetaria, y forma un tapón compacto que no pueden atravesar los elementos formes de la sangre.

3) Plasmático. Además de la fibrina que sella el trombo plaquetario, intervienen entonces los factores plasmáticos de la coagulación, que pueden hacerlo por dos rutas que se designan como mecanismos intrínseco y extrínseco. En el primero, actúan elementos que se encuentran dentro de los vasos sanguíneos, factores XI y XII, llamados de contacto, que forman un complejo de activación que, en presencia de calcio, a su vez activa al factor IX. En la secuencia siguiente, este último factor, con el VIII, los fosfolípidos plaquetarios y  $Ca^{+2}$ , constituyen otro complejo que promueve la ac-

ción del factor X. En el sistema extrínseco la tromboplastina tisular, junto con el factor VII y calcio, integran un complejo también activador del factor X. De este punto, ambos sistemas prosiguen en forma idéntica.

En la tercera secuencia, el factor X, activado en presencia del factor V, los mencionados fosfolípidos y el  $\text{Ca}^{+2}$ , motivan la transformación de protrombina a trombina, y en la cuarta, la trombina divide al fibrinógeno en fibrinopéptidos y monómeros de fibrina, los cuales subsecuentemente se polimerizan y son estabilizados como fibrina insoluble por el factor XIII.

La formación de fibrina es una etapa importante en los procesos de hemostasia, trombosis y reparación tisular, ya que solidifica el tapón hemostático y forma una base para la formación de tejido conectivo, con proliferación de fibroblastos y crecimiento de capilares. El tapón se retrae al liberarse, durante la metamorfosis viscosa, una proteína retráctil llamada trombostenina. Al final, la fibrina desaparece por fibrinolisis debida a la acción de la plasmina, sustancia que tiene como precursor al plasminógeno,

abundante en el plasma sanguíneo.

La teoría inicial, simplista, consideraba sólo dos fases en la coagulación:

- 1) Protrombina + Calcio + tromboplastina = trombina.
- 2) Trombina + fibrinógeno = fibrina.

Se conocen 12 factores plasmáticos y un factor tromboplástico plaquetario (factor III), que son:

Factor I. Fibrinógeno. Se forma en el hígado. Concentración normal: de 200 a 400 mg%. Peso molecular de 450,000. Se ha obtenido en estado muy puro.

Factor II. Protrombina. Se encuentra normalmente en el plasma en cantidades de 20 mg por ml, ó 350 U (1 U es la cantidad capaz de formar 1 U de trombina). Peso molecular de 62,700. Electroforéticamente se conduce como una globulina alfa-1. Su bio-síntesis en el hígado requiere la pre

sencia de vitamina K: su acción es catalizadora, puesto que no está demostrado que ella se encuentra incorporada en la molécula de protrombina.

Factor III. Tromboplastina tisular, necesaria para el mecanismo extrínseco.

Factor IV. Calcio. Indispensable en todas las fases de la coagulación, la cual se alarga cuando su concentración es menor de 2.5 mg por 100 ml, aunque esta proporción nunca se determina en la práctica clínica.

Factor V. Proacelerina o factor lábil. Se forma en el hígado, pero sin la intervención de la vitamina K. Sólo se encuentra en el plasma, ya que se consume al coagularse la sangre. Actúa, tanto en la primera como en la segunda fases, en la misma forma que el factor siguiente.

Factor VI. Acclerina, o globulina Ac del suero. Contribuye al proceso de la conversión de la protrombina en trombina. Actualmente se sabe que este factor no existe.

Factor VII. Factor estable. Es uno de los factores plasmáticos esenciales para el desarrollo de la actividad trombolástica de origen tisular. Se forma en el hígado mediante la presencia de la vitamina K. Como no se consume en el mecanismo de la coagulación, se encuentra tanto en el plasma como en el suero.

Factor VIII. Globulina antihemofílica (AHG). Se denomina así porque cuando falta se produce la hemofilia clásica (A). No se conoce el lugar exacto de su producción y su vida "in vivo" es de ocho horas. Sólo se encuentra en el plasma ya que se consume durante la coagulación, y su actividad disminuye rápidamente durante el almacenamiento de la sangre, pero persiste cuando se congela el plasma. Es indispensable para el desarrollo de la actividad de trombolastina intrínseca.

Factor IX. Factor Christmas o componente trombolástico del plasma, (PTC). Su ausencia determina la hemofilia B o enfermedad de Christmas.

Es necesario para la formación de tromboplastina intrínseca. Se sintetiza en el hígado en presencia de la vitamina K. Se encuentra tanto en el plasma como en el suero. Es activo en la sangre y plasma almacenados.

Factor X. Factor Stuart-Prower. Interviene en la primera y segunda fases de la coagulación. Se sintetiza en el hígado en presencia de la vitamina K. Se encuentra tanto en el plasma como en el suero.

Factor XI. Antecedente tromboplástico del plasma (ATP). Su ausencia determina la hemofilia C. Se encuentra tanto en el plasma como en el suero. Es activo en la sangre conservada y en el plasma no congelado.

Factor XII. Factor Hageman. Se considera que al activarse en una superficie de contacto (vidrio), se inicia el mecanismo de la coagulación junto con el ATP. Su deficiencia es un hallazgo de laboratorio ya que sólo actúa "in vitro" y no tiene manifestaciones clínicas.

Factor XIII. Factor estabilizador de la fibrina.

1. Constantes fisiológicas de las pruebas que se solicitan al laboratorio en los estados hemorrágicos.

1) Tiempo de Sangrado (Duke): uno a tres minutos. Mide la retracción capilar y la habilidad de las plaquetas para formar tapones hemostáticos.

2) Prueba del lazo. (Rumpel-Leede-Hess): con el manguillo del baumanómetro presión intermedia ente la Mx y Mn, por 10 minutos; es positiva si aparecen más de 10 petequias en un área de 3 ml. (mide la resistencia capilar).

3) Cuenta de plaquetas. Directa: de 200 mil a 400 mil plaquetas por  $\text{mm}^3$ . Apreciación en el frotis: normales o disminuidas.

4) Tiempo de coagulación de la sangre total: Lee-White: 5 a 10 minutos; es una prueba global del mecanismo de la coagulación que adolece de muchos errores, pero su facilidad de realización hace que se siga empleando.

5) Tiempo de coagulación del plasma: 90 a 130 segundos (también es una prueba global, pero un poco más exacta. Es modificada por la centrifugación).

6) Tiempo de Tromboplastina parcial activada: 30 a 50 segundos; mide todos los factores de la coagulación, menos el plaquetario, y es la prueba global más sensible.

7) Tiempo de protrombina(Quick): 70 a 100 por cien de actividad.

8) Fibrinógeno: 200 a 400 mg/100 ml.

9) Retracción del coágulo: Se inicia a la hora, es completa a las 18 horas.

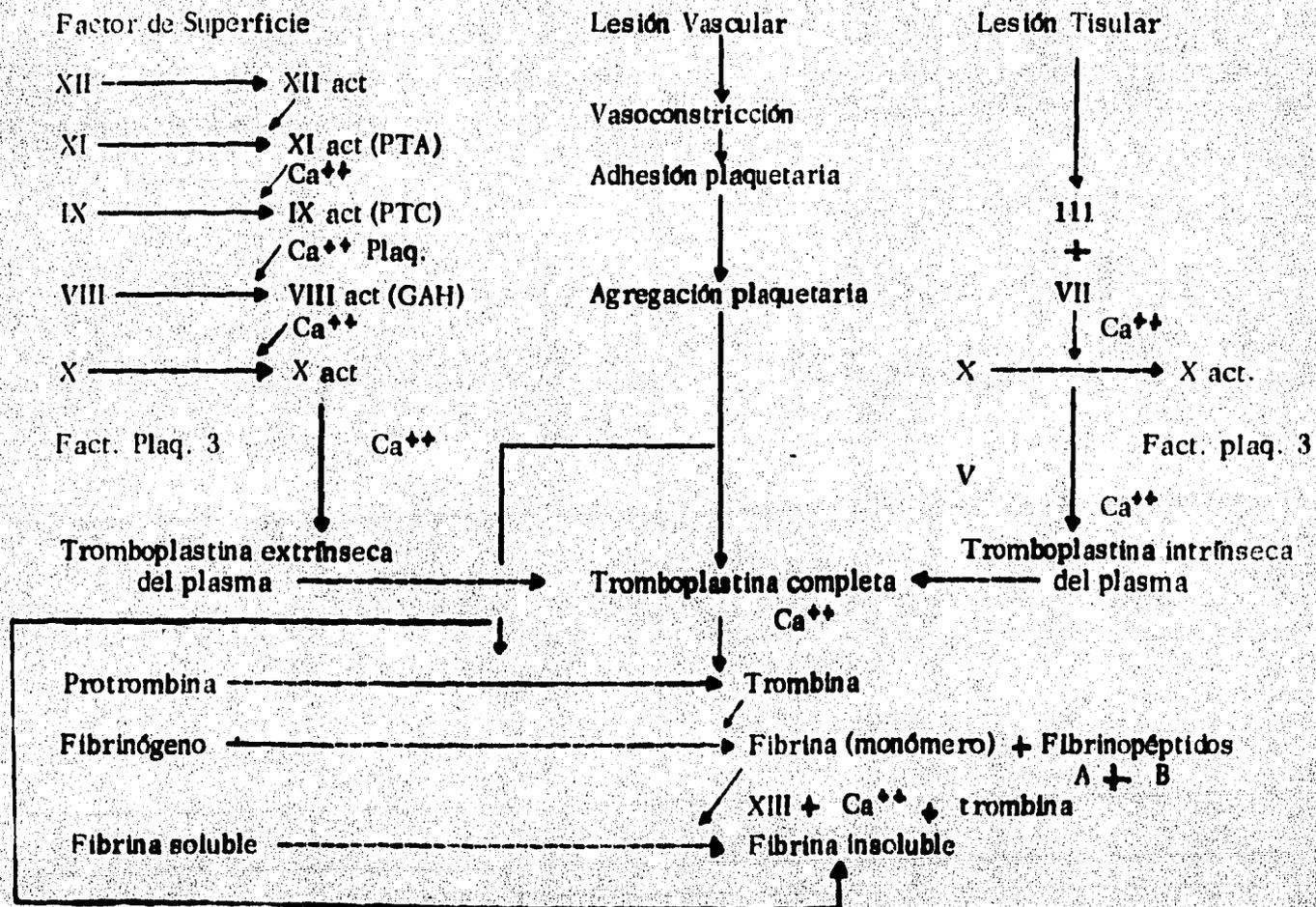
A continuación, en la Tabla No. 1 esquematizamos los padecimientos hemorrágicos más frecuentes, realizados en un estudio de 250 pacientes en el Hospital de la Raza, IMSS, por los Dres. R. H. Valenzuela e I. Figueroa.

TABLA # 1

Casos de Padecimientos hemorrágicos más frecuentes. Edad y Sexo.

Edad	Sexo	Leucemia	Púrpura Trombopénica.	Púrpura Anafilactoide	Hipoplasias Medulares	Total
Menores de 12 meses	M	2	5	1	-	8
	F	1	2	3	-	6
13 a 35 meses	M	2	10	5	-	17
	F	2	12	2	-	16
3 a 6 años	M	9	25	31	3	68
	F	10	14	23	1	48
7 a 13 años	M	5	13	24	4	46
	F	11	5	23	2	41
Total		42	86	112	10	250

Mecanismos de la Coagulación.



## CAPÍTULO V

### LA ANORMALIDAD HEMOSTÁTICA.

Es de observación corriente que la sangre normal, extraída con las precauciones del caso para que no se contamine con los líquidos texturales, coagula en contados minutos en el tubo de ensayo. Cuando se extrae de igual manera sangre de un hemofílico grave, la coagulación puede tardar una hora o más. La anomalía de la hemostasis se atribuyó en diferentes épocas a un defecto vascular, plaquetario o plasmático de la coagulación. Pocos investigadores creen hoy que exista un defecto vascular primitivo en la hemofilia clásica. Se demostró que las plaquetas del hemofílico son similares a las plaquetas normales con respecto a la coagulación, siempre que se disponga de un factor plasmático. La aparente resistencia de las plaquetas hemofílicas a la aglomeración y rotura resultó consecuencia y no causa del retardo de la coagulación. Por consiguiente, se considera en general que la anomalía fundamental consiste en un de

fecto del plasma. Existen dos hipótesis principales para explicar esto una deficiencia en una proteína plasmática, el factor antihemofílico (factor VIII), o exceso de un inhibidor.

(5)

El estudio del defecto plasmático empezó con los trabajos de Addis, quien demostró que la trombina se forma con lentitud en la sangre del hemofílico. Su conclusión de que el defecto radica en la protrombina era incorrecta, según se demostró, pero se reconoció la existencia de un grave trastorno del consumo de protrombina durante el proceso de la coagulación. La inyección de sangre y hasta de plasma libre de plaquetas, en el que se eliminan muchas proteínas coagulantes ocasiona notable acortamiento del tiempo de coagulación. Sin embargo, no se consiguió aislar a la sustancia activa, el denominado factor antihemofílico (AHG, factor VIII) en forma pura. Desde el punto de vista electroforético, se comporta como una globulina  $\alpha_2$  y su peso molecular se calcula en 180,000. El material purificado, en parte se comporta como una crioproteína, (proteína -

que se precipita con el frío), propiedad que se aprovechó, junto con otras más, para alcanzar concentraciones de 7 a 20 veces, y hasta de 2,000 veces. Empero, los preparados de actividad muy específica parecen estar asociados con el fibrinógeno, aunque algunos afirmaron haberlos separa-

(24)

do de éste. Las tentativas de purificación realizadas por los Blombácks, los indujeron a llegar a la conclusión de que en la hemofilia la anomalía debe buscarse en el nivel donde el fibrinógeno participa en el proceso de la coagulación. El producto terminal anormal de la polimerización de la fibrina, observado en la sangre hemofílica mediante microscopía electrónica, merece un estudio más detallado.

Mientras no se obtenga factor VIII más puro y no se establezca con toda claridad su mecanismo de acción, la hipótesis de que la hemofilia obedece a una deficiencia de este factor, sólo puede aceptarse con ciertas reservas. Los defensores de la hipótesis del inhibidor creen que el exceso de un factor plasmático, que sería una antitromboplastina, ocasiona

na el defecto de la coagulación. Los datos en favor de esta hipótesis comprenden la observación de que al obtener sangre de hemofílicos con jeringas revestidas de silicones e inyectarla sin el añadido de anticoagulantes a individuos normales compatibles, ocurre una notable prolongación del tiempo de coagulación en los individuos receptores. La observación de que el contacto del plasma hemofílico con amianto o vidrio acorta su tiempo de coagulación, se explicó sobre la base de que se absorbería un inhibidor contenido en el plasma hemofílico. Sin embargo, se sabe que todo lo que active al factor XII por contacto superficial, acelera la coagulación de la sangre hemofílica, como por ejemplo, el ácido eláxico y los ácidos grasos de cadena larga.

(25)

Sometiendo plasma hemofílico canino a la activación por contacto y reinyectándolo en los perros hemofílicos, no se corrigió el defecto de la hemostasis. Los que abogan por la teoría del inhibidor, desvirtúan este argumento aduciendo que el plasma activado por contacto queda sometido

una vez más "in vivo" a la acción del inhibidor hipotético. Otros experimentos que se invocan en favor de la teoría del inhibidor, consisten en la aparente corrección del defecto de coagulación del plasma hemofílico si se diluye el plasma o si se lo extrae con éter; sin embargo, se informó que el plasma hemofílico canino, tratado con éter, es incapaz de corregir el defecto hemostático. La hipótesis del inhibidor recibió un apoyo adicional al identificarse un inhibidor que antes no se había descrito.

En ciertas ocasiones se propusieron otros conceptos que resultaron insostenibles.

Las observaciones que sugieren un defecto de la actividad fibrinolítica de la sangre hemofílica, se explicaron mediante la suposición de que el factor VIII poseería una acción similar a la de enzimas proteolíticas,

(26)  
como la tripsina o el plasma.

El lugar donde se sintetiza el factor VIII se desconoce. Se sugirió que este factor, así como el fibrinógeno, se sintetiza en el sistema reti-

(27)  
culoendotelial. Esto concuerda con la comprobación de que en muchas enfermedades que toman la médula ósea se hallan bajos niveles de factor -

(28)  
VIII.

El factor VIII tiene acción inmediata cuando se lo administra por vía intravenosa. Esta acción, empero, desaparece con rapidez, pues la mitad del factor ya no está en la circulación en el término de 3 a 6 horas. En las hemorragias copiosas y en la necrosis hística, la pérdida de factor VIII puede ser más rápida todavía. En las fleboclisis repetidas, por lo menos en la hemofilia canina, la disminución es más lenta.

La observación de que los niveles de factor VIII se elevan inmediatamente después del ejercicio o tras la administración de adrenalina, sugieren la existencia de una reserva extravascular de este factor. Los experimentos de transfusión cruzada en perros hemofílicos y normales, así como el análisis de diversos homogeneizados de órganos, indicaron que esta reserva radicaría en el bazo. En consecuencia, se propuso que el

factor VIII inyectado se distribuye con rapidez entre los compartimientos vascular y extravascular y que, una vez establecido el equilibrio entre estos, el descenso de su concentración en el plasma se haría con mayor lentitud. Por otra parte, estudios de la actividad del factor VIII en pacientes hipotiroideos e hipertiroideos, y la transfusión de plasma en condiciones normales y después del ejercicio, sugieren que en ciertas condiciones - ocurriría un verdadero incremento de factor VIII y no una redistribución de este.

El desarrollo de métodos para determinar el factor VIII permitió -  
(30)  
medir los niveles de las personas normales y captar deficiencias de esta sustancia no tan grandes como en la hemofilia clásica. De este modo se demostró que la hemofilia no es siempre una enfermedad tan grave como la forma clásica.

Ya se mencionó el descubrimiento de hemofilia semejante a la humana en el perro y los valiosos estudios que esto permitiera. Se regis -

tró hemofilia en varias razas de perros y también en un equino y un porcino. El trastorno porcino se parece a las enfermedades humanas y canina, en que obedecería a la deficiencia de factor VIII, pero difiere en el aspecto de que la diátesis hemorrágica se da en ambos sexos, en que el tiempo de sangría es prolongado, y muchas veces las hemorragias de pequeñas lesiones son copiosas y a veces fatales. En este sentido, la enfermedad semeja a la enfermedad de Von Willebrand. A pesar de todo ello, se hereda como recesivo autosómico y no como dominante.

## CAPÍTULO VI

### EL PACIENTE HEMOFILICO.

La enfermedad se caracteriza por la existencia de episodios recidivantes de hemorragias en diversas zonas del organismo, que se presentan de modo espontáneo o bien después de pequeños traumas o lesiones. La diátesis hemorrágica se manifiesta en los primeros días de vida o bien, por la presencia de una hemorragia del cordón umbilical, lo cual es poco frecuente, o más comúnmente, en el curso de la circuncisión. La hemorragia por esta causa puede ser trivial o moderada, aunque en ocasiones requiere que se le transfunda sangre. Las hemorragias suelen presentarse en el primer año de vida con el inicio de la deambulación, después de pequeños traumas de la nariz o de la boca, especialmente en las laceraciones de los labios, lengua, frenillo del labio superior y encías.

La dentición y la caída de piezas dentarias se acompañan muchas

veces de una hemorragia con una duración de días y a veces hasta semanas. En casi todos los casos ocurren epistaxis, en especial antes de la pubertad, que pueden ser moderadas y frecuentes, o fulminantes.

Las petequias son poco frecuentes. La presentación de hemorragias subcutáneas e intramusculares es más común. Es posible que se pierda gran cantidad de sangre en el interior de los grandes músculos, tales como los glúteos. Un individuo afecto de hemofilia puede presentar hemorragias de las membranas mucosas a las cavidades pleural o peritoneal, tracto gastrointestinal, vísceras sólidas o sistema nervioso central. La hematuria es común y con frecuencia persistente, pero responde a una terapéutica adecuada. La epistaxis es poco frecuente en los niños. Hemorragias en la región retroperitoneal, en el mesenterio y en el iliaco recuerdan a veces un cuadro de apendicitis aguda. El dolor en el abdomen presenta grandes problemas de diagnóstico diferencial. Los signos y síntomas son debidos la mayor parte de las veces a

hemorragias en el interior de la pared intestinal y de la cavidad peritoneal más que a procesos inflamatorios, si bien una ligera leucocitosis puede hallarse presente en ambos procesos.

Petequias y hemorragias intracraneales y mucosas suelen ser frecuentes en las trombocitopenias y en las trombocitopatías, mientras que la hematuria y las hemartrosis son más comunes cuando existe déficit de los factores de la coagulación. La epistaxis se da más a menudo en la trombocitopenia que en la hemofilia, si bien es posible que se presenten excepciones a esta regla.

Las hemorragias hísticas, además de la pérdida de sangre, causan en ocasiones graves problemas de compresión. Los hematomas en zonas estratégicas, tales como las extremidades, pueden obstruir la circulación. Las hemorragias en los tejidos de la boca, cuello y tórax, es posible que interfieran gravemente la respiración y provoquen asfixia.

Las hemorragias espontáneas suelen ser cíclicas, con cortos episodios recidivantes que se presentan a intervalos de 3 a 8 semanas, si bien el déficit del factor AHG es constante. Niños con un déficit semejante de globulina antihemofílica presentan variaciones referentes a la gravedad del cuadro clínico.

El hecho de que 2 niños afectados de hemofilia, con una concentración semejante de globulina antihemofílica, presenten en un caso una gran hemorragia después de la circuncisión que no se observe en el otro recién nacido, puede ser debido a la existencia de una cantidad distinta de sustancia hística liberada durante la intervención. La sangre del cordón umbilical de un recién nacido afecto de hemofilia clásica, se hallaba totalmente libre de globulina antihemofílica en un caso recientemente descrito, lo que indica que no existe una transferencia del factor plasmático que, procedente de la madre, pase al hijo.

(31)

(32)

Se decía que los hemofílicos mejoran en la adolescencia o después, pero otro análisis indicó que la evolución menos accidentada de los hemofílicos de mayor edad es atribuible: 1) a la muerte de los enfermos más graves a una edad más temprana; 2) a que ha pasado el período de la dentición; 3) a que comienzan los años de la discreción, y 4) a la menor actividad por las deformidades articulares permanentes.

(33)

En un estudio se halló que en el 35 por ciento de 113 casos de hemofilia, la muerte sobrevino en el primer año de la vida y, en el 57 por ciento, durante los primeros 5 años. Se calculó que la longevidad del recién nacido hemofílico es doce veces menor de lo normal. En esta investigación, desarrollada en 1937, no se diferenciaron las deficiencias de factor VIII y factor IX.

El mayor número de muertes (23 por ciento), se produjo por exsanguinación tras procedimientos quirúrgicos como circuncisión, ex --

tracción de dientes, amigdalectomía y punción de hematomas. Una proporción algo menor correspondió a pequeñas heridas accidentales. La mayor parte del resto de las muertes fueron por hemorragia interna, epistaxis, hemorragia cerebral o de la médula espinal, hematuria, hemorragia del cordón umbilical o los pulmones, y gastrointestinal.

En los últimos años el pronóstico de la hemofilia grave mejoró.

En las formas leves de hemofilia el pronóstico es relativamente bueno.

Al hacer el diagnóstico, cada paciente es provisto habitualmente con una tarjeta de información oficial que contiene el diagnóstico, grupo sanguíneo y la dirección del hospital o centro que cuida del paciente.

Se aconseja a los pacientes que cumplan con las inmunizaciones habituales ya que implican inyecciones de sólo muy pequeña cantidad de líquido y raramente dan trastorno, siempre que se aplique firme presión digital en el sitio de la inyección por cinco minutos. Las inyeccio-

nes de cantidades mayores, como las de gamma globulina contra el sarampión, son potencialmente peligrosas y, por lo tanto, están contraindicadas. Cualesquiera infecciones deben tratarse pronta y eficientemente y los antibióticos darse por vía bucal o intravenosa, y nunca intramuscularmente. Esos pacientes nunca deben tomar aspirina o productos que la contengan, ya que tiene un efecto irritante en la mucosa intestinal y pueden causar severas hemorragias gastrointestinales, además de un efecto adverso en la hemostasia. Las alternativas a la aspirina que se recomiendan son: Acetaminofén (tempra), Pirasolona Neomelubrina y Codeína Mecotén.

Los padres de un niño hemofílico tienen que enfrentar un problema difícil ya que deben cuidarle contra muchos peligros que son irrelevantes para un niño normal, y además no sobreprotegerlo. No debe ser controlado tan constantemente como para que se sienta trabado, sino tener tanta libertad como razonablemente se le pueda permitir. El man

nimiento de la disciplina puede ser difícil y ocasionalmente un niño así es inmanejable, por eso y por demasiada indulgencia.

La educación puede convertirse en problema para alguno de esos niños. Los casos leves concurrirán a la escuela normal y tienen poca dificultad. Los afectados severamente, sin embargo, encontrarán esas escuelas demasiado duras, y estarán perturbados porque no se les permite participar en juegos organizados con sus amigos. Debido a la enfermedad faltarán por períodos considerables y pueden no mantenerse al ritmo de su clase. Ese niño estará en condiciones de concurrir a una escuela local pequeña donde pueda recibir atención individual, o puede haber una escuela para niños impedidos lo suficientemente cerca como para concurrir diariamente, o como pupilo.

Hay una Sociedad Hemofilia a la que pertenecen muchos padres de niños afectados y comparten sus dificultades y experiencias.

## CAPÍTULO VII

### DIAGNÓSTICO DE LA HEMOFILIA.

Los antecedentes característicos que sugieren hemofilia son: - -

1) hemorragia habitual o inmoderada en hombres desde los primeros años de la vida; 2) síntomas similares en la mitad de los hermanos, los primos maternos (si la madre también era portadora), los tíos maternos y así sucesivamente, sin estar afectados las hermanas ni los parientes paternos, o bien, 3) otras combinaciones.

En la enfermedad clásica hay tiempo de coagulación prolongado y se demuestran otras anomalías de la coagulación. Aparte de esto, la sangre no ofrece ningún otro signo característico. La anemia depende de la intensidad y frecuencia de las hemorragias. Por lo general, la regeneración es rápida una vez que cesa la hemorragia. Ésta puede acompañarse de leucocitosis polimorfonuclear, como sucede en otros casos de anemia posthemorrágica aguda. También puede estar aumen-

tado el número de plaquetas, pero éstas nunca son inferiores a lo normal.

Aunque en ocasiones se registraron anomalías morfológicas de las plaquetas, es probable que no revistan significación. El tiempo de sangría suele ser normal. Durante la fase hemorrágica de la hemofilia, sin embargo, a veces hay tiempo de sangría prolongado. El coágulo, una vez formado, se retrae normalmente y la prueba de la resistencia es negativa. La punción venosa, si se hace con habilidad, está exenta de peligros porque la elasticidad de la pared del vaso alcanza para cerrar la herida.

El tiempo de coagulación arroja variaciones irregulares espontáneas y puede estar comprendido entre valores que apenas exceden los límites de lo normal, o llegar a varias horas. En algunos casos hasta se observaron tiempos de coagulación normales. El tiempo de protrombina,

(34)

determinado por el método de Quick, es normal. En el método en dos eta

pas hay un retardo en la conversión de protrombina en trombina, pero -  
ésto se corrige añadiendo tromboplastina. El consumo de protrombina -  
es deficiente y, si se centrifuga la sangre oxalatada con rapidez para -  
eliminar las plaquetas, el tiempo de coagulación del plasma recalcifica -  
do es mucho mayor que el del plasma obtenido de una sangre oxalatada -  
centrifugada con mayor lentitud, que contiene más plaquetas. El tiem -  
po de tromboplastina parcial es prolongado. La prueba de la genera -  
ción de tromboplastina es anormal.

La médula ósea refleja los efectos de la pérdida aguda de sangre,  
en caso de que ésto suceda. Los megacariocitos son normales.

### Diagnóstico Diferencial.

Si no se obtiene el antecedente de hemorragias reiteradas ni de fre -  
cuencia familiar, y si no se realizan estudios de la coagulación, la enfer -  
medad puede simular numerosos estados clínicos según la localización -

de la hemorragia. Un hematoma profundo puede confundirse por un estado supurado y puede intentarse el avenamiento quirúrgico. La hemorragia en una pequeña articulación puede conducir a un cuadro clínico y radiológico semejante al sarcoma. Cuando participan articulaciones grandes en un proceso crónico, puede pensarse erróneamente en tuberculosis, artritis deformante, enfermedad de Perthe o sífilis. La hemorragia en otras localizaciones puede sugerir causas locales como tumor renal, neumopatía, úlcera péptica y así sucesivamente.

Existen algunos otros trastornos hemorrágicos en que se comprueba incidencia familiar. En su mayoría falta la pauta hereditaria característica de la hemofilia, como la transmisión por las mujeres y la ocurrencia en hombres, y en muchos sólo hay una semejanza superficial con el cuadro clínico de la hemofilia. Así, de los estados que se tratan, a veces hay antecedentes familiares en la púrpura trombocitopénica id

pática, pero la modalidad hereditaria suele ser vaga y, además, se com  
prueba trombocitopenia, tiempo de sangría prolongado y retracción del  
coágulo deficiente, todo esto con un tiempo de coagulación normal. En  
la enfermedad de von Willebrand hay tiempo de sangría prolongado y la  
herencia de la enfermedad corresponde a un dominante mendeliano sim  
ple. Pueden estar afectadas personas de ambos sexos. En la tromboas  
tenia de Glanzmann y en otras púrpuras trombocitopáticas la anomalía  
radica en las plaquetas. En la púrpura simple familiar hereditaria  
la frecuencia es mayor entre las mujeres que entre los hombres y no hay  
anormalidades en la sangre. La telangiectasia hemorrágica hereditaria,  
se identifica por las lesiones características de la piel. Además de es-  
tos estados, se describieron casos de epistaxis familiar sin anomalías  
locales ni generalizadas y con tiempos de sangría y de coagulación -  
normales.

Según se indicó, los antecedentes del paciente hemofílico no siempre revelan un rasgo familiar, porque ocurren casos esporádicos o puede haber una herencia prolongada a través de las mujeres en que, por casualidad, no enferman los hombres. Aunque en algunos casos esto ocurre porque se saltan generaciones o por ilegitimidad, en otros habría formas leves que pasaron inadvertidas de generación en generación.

En la hemofilia, la anomalía de fondo constituye un defecto en el proceso de la coagulación, defecto que, en los casos clásicos, se manifiesta por la prolongación del tiempo de coagulación. Difícilmente confundiría el diagnóstico ninguno de los estados que se caracterizan por deficiencia de vitamina K o prolongación del tiempo de protrombina, porque raras veces prolongan el tiempo de coagulación. En todos ellos el tiempo de protrombina está prolongado. Hasta en la enfermedad hemorrágica del recién nacido, la precocidad del proceso hemorrágico, la falta de manifestaciones hereditarias y la remisión rápida y permanente con el tratamiento

adecuado, hacen que la diferenciación con la hemofilia resulte fácil.

Existen, empero, varios trastornos que pueden simular mucho la hemofilia clásica. En uno de ellos, la deficiencia de factor IX, hasta la modalidad hereditaria es parecida a la de la hemofilia. Otras dificultades para reconocer a la hemofilia surgen del hecho de que no son raros los casos esporádicos sin ningún antecedente familiar y también porque puede haber casos de menor gravedad que el cuadro clásico, que dan normales las pruebas comunes de la coagulación. Son ejemplos de esta dificultad los casos que, en otra época, se consideraron distintos a la verdadera hemofilia y se clasificaron en principio como "anomalía de Moëna", hasta que por último se demostró que eran idénticos a la hemofilia leve. En casos como estos quizá haya que hacer determinaciones de factor VIII en el plasma para lograr una identificación exacta.

## CAPÍTULO VIII

### OTRAS VARIEDADES DE HEMOFILIA

El cuadro clínico que se describe por lo general, es el de la hemofilia clásica. Durante mucho tiempo se prestó escasa atención a las comunicaciones de que existe una forma leve de esta enfermedad. En tales casos, el tiempo de coagulación y hasta el consumo de protrombina fueron normales, y los síntomas leves, pues por lo general, las heridas pequeñas acarrearón pocos trastornos y las hemartrosis fueron infrecuentes. Sin embargo, en muchos casos hubo antecedentes de un proceso hemorrágico grave, en particular a raíz de una extracción dental o una amigdalectomía. La sangre de estos pacientes no acortó bien el tiempo de recalcificación ni corrigió en forma adecuada el defecto del consumo de protrombina de la sangre hemofílica comprobada.

En la gran mayoría de los hombres enfermos se halló que existe estrecha relación entre la gravedad clínica del defecto hemostático y los ni-

(35)

veles sanguíneos de factor VIII. Así, 1) en la hemofilia clásica se hallan valores menores de 1 ó 2 por ciento, por lo general del 0 por ciento ;

2) en la hemofilia moderada, que se caracteriza por hematomas subcutáneos y hemorragias postoperatorias, con un tiempo de coagulación en esencia normal, consumo de protrombina normal y niveles de factor VIII por debajo del 3 por ciento. Sólo en estas dos clases de pacientes hay tiempo

de protrombina parcial prolongado; 3) En la hemofilia leve, los niveles de factor VIII son inferiores al 10 por ciento, muchas veces entre 5 y 10 por ciento. Tales pacientes desarrollan una vida bastante normal, aunque están expuestos a hemorragias peligrosas a raíz de operaciones o heridas; -

(36)

4) En otros pacientes más - Subhemofilia - con niveles de factor VIII del 20 al 30 por ciento, puede haber antecedentes de hemorragia en capa prolongada en el postoperatorio. Los niveles de factor VIII normal están entre 65 y 136 por ciento.

(37)

Se estudió en particular la hemofilia leve, cuyas manifestaciones principales son la propensión a las equimosis, la dificultad para cohibir las hemorragias por cortes al afeitarse y la hemorragia prolongada después de la amigdalectomía o una extracción dental. Los antecedentes pueden ser falsamente "negativos", a veces con resultados desastrosos. Esta forma de hemofilia no es infrecuente. Entre 101 familias con hemofilia

A en Suecia, 25 presentaron hemofilia leve; 18 hemofilia moderada y 58

(38)

hemofilia grave. El medio más fidedigno para reconocer estos casos consiste en realizar la prueba de la generación de tromboplastina, seguida por la medición cuantitativa del factor VIII. Se sugirió que la hemofilia leve sería un mutante alélico que ocurre en el mismo locus que el gen normal o que el gen de la hemofilia clásica. También se sugirió que algunos casos de hemofilia leve ocurren por deficiencia de un factor no reconocido, además del factor VIII. También se registraron formas desusadas.

## 1. Hemofilia Leve.

La gran variación existente en la gravedad del proceso hemofílico es una de las observaciones más importantes que se han obtenido en la hemofilia mediante la correlación entre las manifestaciones clínicas y los hallazgos de laboratorio. Si nos basamos en las observaciones previas, aceptaremos que los individuos gravemente afectados no poseen con frecuencia cantidades apreciables de globulina antihemofílica (AHG) en el plasma, o bien, poseen cantidades inferiores al 3 por ciento. La AHG en la mayoría de enfermos afectados con la forma leve oscila entre 5 y 20 por ciento y un pequeño número es menor del 5 por ciento. Valores de AHG superiores al 5 por ciento suelen observarse en los pacientes afectados levemente. Cuando los mecanismos hemostáticos actúan de modo prolongado, como sucede en los estados postoperatorios, es posible que se presente una hemorragia transitoria en un individuo con un valor de AHG situado entre 30 y 45 por

ciento. Se ha formulado que cada individuo posee un valor constante y característico de este factor de la coagulación. Debería insistirse de nuevo en la posibilidad de que los enfermos con un déficit leve, no presenten manifestaciones hemorrágicas hasta que sufran una lesión considerable, o bien, después de intervenciones quirúrgicas corrientes, tales como tonsilectomía o extracción dental.

La presencia de una diátesis hemorrágica anormal, en particular de hemartrosis que datan desde la infancia, se han observado también en otros miembros de la familia y se limitan a los varones con signos evidentes de la existencia de una herencia ligada al sexo, sugiere la presencia de una hemofilia. Un elevado aumento del tiempo de coagulación sanguínea es un rasgo característico en los pacientes con hemofilia grave. El tiempo de coagulación en los afectos de las formas leves de esta enfermedad puede hallarse ligeramente prolongado o incluso normal, ya que una cantidad del 1

por ciento de AHG es suficiente para originar un tiempo de coagulación normal. La prueba del consumo de protrombina y la prueba de tromboplastina son más sensibles y detectan el déficit de AHG cuando sus niveles presentan valores inferiores del 5 al 20 por ciento en el plasma.

La prueba de tromboplastina, al identificar el factor deficitario, separa la hemofilia B debida a un déficit de PTC de la hemofilia clásica, a la cual recuerda clínicamente. El tipo de pseudohemofilia (enfermedad de von Willebrand) en que existe una anomalía vascular con un déficit de AHG, presenta epistaxis y un tiempo de sangría prolongado que caracteriza la primera anomalía, así como hemartrosis, y un tiempo de sangría normal que son propios del déficit de AHG.

Las pruebas mixtas proporcionan un medio diagnóstico muy sencillo.

Los tres tipos de plasma corrigen, cada uno de ellos, las hemofilias que no presentan el mismo tipo de déficit.

La muerte debida a desangramiento después de intervenciones qui -  
rúrgicas o traumas graves es, en la actualidad, menos común debido a que -  
se administra habitualmente plasma fresco o sangre. La protección con  
que se desenvuelve el lactante y el niño pequeño oscurece la verdadera na -  
turaleza de la enfermedad, la cual se manifiesta con claridad a medida que  
el niño crece y se expone a traumas de varios tipos. La hemartrosis resul -  
tante de hemorragias repetidas origina a menudo claudicación e incapaci -  
dad. Se ha emitido la hipótesis de que la mejor gufa de laboratorio para -  
efectuar el pronóstico, consiste en determinar las concentraciones hemáti -  
cas de AHG. Los enfermos con cantidades no detectables de AHG suelen -  
hallarse afectos de gravedad, mientras que los pacientes con concentracio -  
nes superiores al 5 por ciento presentan la enfermedad en su forma leve.

## 2. Enfermedad de Von Willebrand (Scudohemofilia, Hemofilia Vascular).

La enfermedad de Von Willebrand consiste en la presencia de una diátesis hemorrágica hereditaria, que se caracteriza por un déficit moderado o grave del factor VIII (AHG), que se combina con un trastorno capilar, lo que ocasiona un tiempo de sangría alargado. Esta enfermedad fue descrita por Von Willebrand, quien observó este proceso en varios niños que vivían en las islas de Aland, en el golfo de Botnia, cerca de las costas de Finlandia, donde esta enfermedad se presenta con una gran frecuencia. Von Willebrand designó originariamente esta enfermedad como pseudohemofilia.

Los signos principales consisten en un tiempo de sangría muy alargado, tiempo de coagulación normal, recuento plaquetario normal, retracción del coágulo normal e incidencia, tanto en hembras como en varones.

Se ha observado en estos últimos años que las plaquetas en esta enfermedad no presentan adhesividad "in vivo". El tiempo de sangría prolongado se relaciona con un fallo de las plaquetas para adherirse a la pared vascular, de lo que resulta un retraso en la formación del tapón plaquetario. Muchos autores consideran que la falta de adhesividad plaquetaria en este proceso debe incluirse en la definición de la enfermedad. Se han descrito anomalías vasculares en un número considerable de pacientes con este trastorno. Estas anomalías vasculares consistían en la presencia de capilares tortuosos y distorsionados en los lechos ungueales y en las vénulas de las conjuntivas bulbares. Estos capilares anormales del lecho ungueal no se contraían después de ser puncionados.

El síntoma más frecuente en los afectos de esta enfermedad, independientemente del déficit asociado del factor VIII, consiste en la presencia de epistaxis espontáneas y graves, si bien pueden también presentarse hemorragias intracraneales graves. Síntomas comunes a ambos tipos de altera-

ciones, es decir, a la alteración vascular y al déficit del factor VIII, son las hemorragias de las encías, lengua y las que se presentan después de extracciones dentales o después de la caída de los dientes temporales. La existencia de grandes hematomas ocasionados por pequeños traumas es un hecho que se presenta también con frecuencia. El dato de laboratorio más significativo es un tiempo de sangría alargado. El tiempo de coagulación, tiempo de protrombina, recuento plaquetario y retracción del coágulo son normales. La prueba del torniquete puede dar resultados equívocos, si bien la mayoría de autores han hallado una prueba de la fragilidad capilar positiva en gran parte de sus enfermos. No obstante, casi siempre se obtienen en la enfermedad de von Willebrand resultados demostrativos de que la integridad vascular se halla alterada si se practican todas las pruebas existentes para comprobar el trastorno de las mismas. El déficit de AHG es, en ocasiones, lo suficientemente grave como para provocar una alteración de la prueba del consumo de la protrombina y de la prueba de la gene-

ración de tromboplastina. La cantidad de globulina antihemofílica es superior a la que se halla en los enfermos afectos de hemofilia leve. El déficit

( 41 )

del factor VIII en un grupo de enfermos estudiados, oscilaba entre el 30 y el 60 % de los valores normales. Otros autores observaron valores

( 42 )

situados entre el 1 y el 60 % valor medio normal.

La presencia de epistaxis grave, que caracteriza la hemofilia vascular, separa esta enfermedad de la hemofilia leve, en la cual el tiempo de sangría es normal. La enfermedad de Von Willebrand es familiar, probablemente hereditaria, afecta a ambos sexos y se transmite como un rasgo dominante simple. Al administrar plasma fresco, se corrige el trastorno de la coagulación, y ésto ha resultado eficaz en el tratamiento de las hemorragias que se presentan después de extracciones dentarias. El plasma fresco, en estos casos se administra antes y después de la extracción dental. La esplenectomía se halla totalmente contraindicada; ésto se analizará con mayor detalle más adelante, en el capítulo de "Tratamiento". La vitamina P, vitamina C, rutina y esteroides son ineficaces para dominar

epistaxis y otras manifestaciones secundarias al componente vascular anormal. Una fuente de error en el diagnóstico de la enfermedad de von Willebrand es la confusión con la hemofilia A leve, pues el déficit de factor VIII es común a ambas. Para la diferenciación se tiene en cuenta la prolongación del tiempo de sangría en la enfermedad de von Willebrand con respecto a la hemofilia A. No obstante, los casos más leves de enfermedad de von Willebrand presentan a menudo un tiempo de sangría normal. Aunque es de herencia autosómica, se manifiesta con expresividad variable y, lo mismo que la hemofilia, puede aparecer como caso esporádico. Si no se comprueba un tipo de herencia característico, la enfermedad de von Willebrand se puede diagnosticar por adherencia disminuída de las plaquetas.

(43)

Biggs clasifica las hemorragias que se observan en la enfermedad de von Willebrand en dos tipos: el primer tipo engloba las hemorragias espontáneas que se presentan en forma de epistaxis, gingivorragias, hemorragias del tracto gastrointestinal y menorragias. Este tipo se debe a la existencia de un tiempo de sangría alargado. El segundo tipo de hemorragias

aparece después de un trauma, se relaciona probablemente con la baja concentración hemática del factor VIII y se caracteriza por una diátesis hemorrágica de tipo esencialmente hemofílico. El control de las hemorragias traumáticas se halla más en relación con la concentración del factor VIII que con el tiempo de sangría.

El hecho de que al transfundir plasma normal o una fracción plasmática se corrija en ocasiones el tiempo de sangría, así como el tiempo de coagulación, sugiere la posibilidad de que la disergia vascular pueda ser resultado del defecto de un factor vascular plasmático necesario para la vasoconstricción normal y que sería distinto del factor VIII (AHG). Este factor vascular distinto del AHG se halla presente en el plasma normal y en el plasma fresco de los individuos con hemofilia A y existe en cantidades disminuidas en la enfermedad de von Willebrand. En otro grupo, una anomalía de las plaquetas constituiría una característica adicional. Según algunos autores, la concentración plasmática de globulina antihemofílica se re-

ducía en varios miembros de cuatro familias afectas de la enfermedad de Von Willebrand; estos individuos presentaban trastornos clínicos observables.

3. Enfermedad de Christmas (Déficit del factor IX, Hemofilia B, Déficit del Componente Trombo - plastínico del plasma, déficit de PTC).

La deficiencia de factor IX constituye una anomalía constitucional de la coagulación sanguínea que, al igual que la hemofilia clásica, depende de la transmisión hereditaria de un rasgo mendeliano recesivo vinculado al sexo, que se manifiesta como una deficiencia de un componente del plasma esencial para la coagulación de la sangre. El trastorno también se conoce como deficiencia de PTC (componente tromboplastínico del plasma) o enfermedad de Christmas, por el apellido de una de las primeras familias en que se lo identificó. Por ser tan semejante a la hemofilia clásica, también se lo denominó Hemofilia B.

En un 25 a un 30 por ciento de los enfermos afectos, como sucedía -

en el déficit del factor VIII (AHG), no se halla una historia familiar.

Este trastorno se reconoció por primera vez en 1952, aunque 5 años antes se había hecho una observación que sugería que la hemofilia clásica podría no ser una sola entidad; se observó, por ejemplo, que al mezclar los plasmas de dos pacientes hemofílicos, ocurría la corrección mutua del defecto de la coagulación.

La deficiencia de factor IX se asemeja de tal manera a la hemofilia clásica (deficiencia de factor VIII), que ya no cabe duda de que algunos de los estudios originales de la hemofilia se hicieron en la deficiencia de factor IX y no de factor VIII. Ésto rige, por ejemplo, para los hemofílicos de Tenna, Suiza, que constituyen la familia de hemofílicos más numerosa

(44)

y antigua que se conoce. La similitud entre ambos estados, comprende una modalidad hereditaria idéntica y alteraciones similares en el tiempo de coagulación y el consumo de protrombina de la sangre total. También, como en la hemofilia, cierto número de casos serían esporádicos. Ya nos

referimos a la incidencia relativa de estas dos formas de hemofilia, donde señalamos que en varios casos se demostró ambos tipos de hemofilia en los mismos pacientes y que, al igual que la deficiencia de factor VIII, se describió deficiencia de factor IX asociada con un defecto vascular.

Las manifestaciones clínicas de la deficiencia de factor IX pueden revestir extrema gravedad. También, como en la deficiencia de factor VIII, se describieron formas leves. Se afirmó que las manifestaciones clínicas tienden a tener una gravedad similar en la misma familia, pero en la familia Tenna se halló que el grado de deficiencia plasmática de factor IX era la misma, aunque las manifestaciones clínicas variaban mucho. (45)

En la deficiencia leve de factor IX, al igual que en la hemofilia, el tiempo de coagulación puede ser normal o casi normal y el consumo de protrombina puede ser normal; y el defecto sólo se reconoce mediante la prueba de la generación de tromboplastina. En un grupo de estudios, se demostró ahora que el rasgo no siempre puede ser del todo recesivo en la (46)

(47)

portadora heterocigótica. En uno de estos estudios se comprobó que en

el 25 por ciento de las mujeres heterocigóticas, el nivel de factor IX era

bastante inferior a las cifras normales. Aunque estas mujeres soporta -

ron considerables traumatismos sin pérdidas peligrosas de sangre, en -

(48)

otras portadoras se observó una pequeña tendencia hemorrágica para.

En la enfermedad de Christmas se aplican los mismos principios -

generales del tratamiento que en la Hemofilia Clásica.

## CAPÍTULO IX

### PROFILAXIS DE LA HEMOFILIA.

(49)

En un estudio sobre la prevención de la hemofilia, se destacó que su posibilidad depende del nivel del factor coagulador del plasma requerido para una protección razonable y también de la frecuencia de infusiones necesarias para la conservación de ese nivel. Las hemorragias son frecuentes en los pacientes hemofílicos graves con menos del 1 por cien de la actividad media normal de los factores VIII ó IX, mientras que los hemofílicos con actividad del 4 ó 5 por cien rara vez sangran sin provocación. Esto señala el valor de una pauta de infusiones periódicas que mantenga estos niveles mínimos. Tiene importancia básica el conocimiento del periodo de semidesintegración biológica de un factor de la coagulación, a fin de proporcionar un nivel de actividad bajo, pero útil, al paciente que sufre un déficit específico. El factor XIII (factor estabilizante de la fibrina) posee un periodo de semidesintegración de unos 6 días. Se consiguió evitar la hemo

rragia de un enfermo con déficit grave, mediante una transfusión de plasma cada 5 ó 6 semanas. El período de semidesintegración biológica del factor IX es de alrededor de 31 horas, y las infusiones semanales de concentrado del factor IX casi eliminan las hemorragias graves en los pacientes con este déficit.

(50)

En la hemofilia clásica, el factor VIII infundido desaparece según su período de semidesintegración biológica de unas 10 horas.

Los niveles altos del factor VIII precisos para el sostenimiento del paciente hemofílico exigen infusiones diarias o a días alternos. En los afectos de déficit del factor VIII por enfermedad de von Willebrand, el factor VIII presente en el plasma aumenta al inducir la producción de nuevo factor VIII. Una infusión semanal profiláctica de plasma puede ser suficiente en este trastorno. Un problema fundamental de la profilaxis radica en el costo, cuando la hemofilia clásica requiere de administraciones frecuentes del concentrado.

Las medidas profilácticas más importantes consisten en la protección del lactante y del niño joven contra traumas, ello se realiza seleccionando sus juguetes, con la colocación de almohadillas en su camita y eliminando los posibles focos de lesión, tales como muebles, etcétera; - una vez que el niño empieza a andar, se vigilarán también de modo riguroso sus actividades. Los accidentes disminuyen a medida que el niño avanza en edad y desarrolla, por tanto, un mayor conocimiento.

## CAPÍTULO X

### FRACCIONES PLASMÁTICAS USADAS EN LA HEMOFILIA.

#### 1. Uso de Concentrados del Factor VIII (AHG).

Se han preparado concentrados de origen animal y humano, aún en curso de investigación en pos de mayor purificación y concentración. ( 51 )

La introducción de concentrados del factor VIII ha conducido a modificaciones en el tratamiento de los episodios hemorrágicos notables de la hemofilia y otros trastornos. La ventaja de los concentrados de plasma sobre el plasma natural radica en la eliminación de la sobrecarga vascular por infusión excesiva de proteínas. El peligro de la sobrecarga circulatoria, más que del volumen de líquido infundido, proviene de la carga osmótica de las proteínas infundidas. Las grandes cantidades de albúmina y otras globulinas presentes en el plasma estorban la elevación del nivel del factor VIII sin perturbar la circulación. El empleo de concentrados permite mayores concentraciones del factor VIII que las que antes se

conseguran con el plasma solo y la posibilidad de alargar el intervalo entre dos administraciones sucesivas, al permitir que los niveles conseguidos perduren más tiempo. A menudo, las dosis únicas de concentrados de factor VIII han eliminado la necesidad de transfusiones repetidas de plasma para mantener niveles hemostáticos de AIG.

Muchos de estos concentrados se hallan aún en experimentación, y los que ya se fabrican no pueden encontrarse en todos los países. Por consiguiente, se sigue dependiendo del plasma fresco congelado o del crfo precipitado, cuyas dosis es preciso conocer adecuadamente.

Se define como 1 unidad de factor antihemofílico la actividad que presenta 1 ml de plasma corriente de banco con menos de 1 hora de antigüedad.

Las manifestaciones clínicas de hemofilia A por déficit del factor VIII y de hemofilia B por déficit del factor IX son similares en cuanto a la invalidez crónica y recidivante que ocasionan la hemartrosis espontánea,

los hematomas espontáneos o fáciles y extensos, la dificultad de restañar las hemorragias tras las extracciones dentarias, o la hematuria. El estado en cualquiera de las dos enfermedades puede ser muy leve y pasar inadvertido al paciente, hasta que un traumatismo o una intervención quirúrgica causa una pérdida grave de sangre. La frecuencia de administración del producto adecuado para corregir el déficit del factor VIII o del factor IX dependerá del período de semidesintegración de sus respectivos factores deficitarios. El período de semidesintegración del factor VIII es corto; su plazo de permanencia en la circulación es de 12 a 14 horas, y el de semidesintegración, de 4 a 6 horas; este mismo período oscila entre 8 y 20 horas en el factor IX. El mantenimiento de niveles adecuados del factor VIII y factor IX se basa en el conocimiento de estas diferencias.

## 2. Crfoprecipitado.

( 52 )

El método de crfoprecipitado de Pool y colaboradores, se originó en la observación de que, cuando el plasma congelado se somete a deshielo en

frío, la mayoría del factor VIII permanece en el precipitado insoluble en frío, lo que proporciona un método simple de preparación de potentes concentrados de globulina antihemofílica, adecuado para uso como método habitual en los bancos de sangre.

( 53 )

El crioprecipitado se prepara a partir de la sangre después de la recogida, tan pronto como sea posible y dentro de un máximo de 6 horas desde aquélla. Tras centrifugación en frío (4°C), el plasma fresco se congela hasta - 65°C o temperaturas aún más bajas, mediante un congelador potente o una mezcla de hielo seco y alcohol. Puede permanecer congelado durante varios meses, pero en general se deshiela transcurrida una semana desde la recogida, en refrigerador de 1 a 6°C. Tan pronto como se ha completado la descongelación (18 a 24 horas), la bolsa de plasma se centrifuga a 1,600 g. durante 20 minutos, a 4°C. Se retira todo el líquido sobrenadante, excepto unos 10 ó 15 ml. El crioprecipitado queda adherido a las paredes de la bolsa, y este material con el plasma residual, se -

congela de nuevo y puede almacenarse a temperatura inferior a  $-20^{\circ}\text{C}$  -

( 54), ( 55 )

hasta el plazo máximo de 1 año.

En condiciones ideales, la bolsa corriente de crioprecipitado contendrá de 125 a 150 u. del factor VIII; no obstante, cuando se prepara en serie en un banco de sangre, es mejor calcular el contenido medio del factor VIII en unas 100 u. por bolsa.

Lo mismo que cualquier otra sustancia que contenga AHG, 40 u/kg. proporcionarán a los 30 minutos de la transfusión un nivel del 100 %. De este modo es posible calcular la dosis que se debe administrar, dependiendo del nivel de AHG que se desee.

En las hemartrosis, si se consigue un nivel del 60 al 100 % ( con la administración de 24 a 32 u. de AHG/kg: 1/4 ó 1/3 de bolsa por kilogramo) rara vez se precisa repetir el tratamiento. En las intervenciones quirúrgicas debería mantenerse un nivel del 80 al 100 % desde inmediatamente antes de la intervención hasta el tercero o cuarto día del postopera

torio, y administrar luego un tratamiento que mantenga el nivel de AHG al 40 ó 50 % durante otros 6 u 8 días.

En la enfermedad de Von Willebrand se recomienda en líneas generales la misma pauta de dosificación; no obstante, como quiera que, en los afectos de este trastorno, la administración de crioprecipitado puede estimular la síntesis de su propio AHG, la terapéutica en los pacientes quirúrgicos se comenzará 24 horas antes de la operación.

El crioprecipitado representa también el tratamiento de elección en el déficit del factor XIII. Se recomienda una dosis única de 1 ó 2 bolsas por kg. El precipitado contiene sólo cantidades mínimas de fibrinógeno, pero ha de incluir insohemaglutininas. Se recomienda que, como fuente de este material se utilice plasma tipoespecífico o AB.

### 3. Factor Antihemofílico Courtland (Humano).

Esta sustancia, preparada por Courtland Scientific Products (Los Angeles, California), constituye un concentrado desecado y estable de fac

tor antihemofílico (factor VIII, AGH), excelente para intervenciones operatorias y hemorragias graves en la terapéutica de la hemofilia A. Es un producto liofilizado que se reconstituye con 30 ml. de agua estéril. Debería administrarse a través de un filtro inmediatamente después de la reconstitución. El período de semidesintegración del factor VIII es de 8 a 12 horas. Antes de comenzar la operación se administra una cantidad del producto suficiente para alcanzar una corrección del 100 %. Durante 5 días se mantendrán los niveles del factor VIII por encima del 50%, y luego superiores al 30 % hasta que se hayan retirado todos los puntos. En la hemartrosis, la dosis es de 25 a 30 u/kg. Dado que el producto se prepara con plasma fresco de banco, la hepatitis vírica puede constituir una complicación frecuente. Aún cuando no se encuentran isoaglutininas de grupo sanguíneo en cantidades significativas, es posible evitar la anemia hemolítica con la corrección amplia de los pacientes que no sean de

los grupos O o A<sub>2</sub>, mediante la adición de sustancia específica soluble de grupo sanguíneo A, de B o de ambos (se recomienda la SSBGS, de Pfizer).

#### 4. Método 4 con Hemofil (Factor Antihemofílico Humano).

Esta sustancia se prepara a base de plasma fresco normal, en los Hyland Laboratories (Costa Mesa, California). Proporciona una potencia de AHG 6 ó más veces mayor que los crioprecipitados o los preparados en glicina antes utilizados, con cantidades relativamente pequeñas de fibrinógeno y otras proteínas, y por ésto resulta conveniente para los tratamientos a largo plazo. Con este preparado, el plazo de semidesintegración del factor VIII es de 10 horas. La recuperación "in vivo" es del orden del 80 al 90 por ciento. El producto se expende en forma liofilizada y se reconstituye con 10 ml. de agua destilada. Ha de administrarse inmediatamente después de la reconstitución. La dosis se calcula de acuerdo con las necesidades. Con 1 u. se obtiene una elevación de alrededor del 2 por ciento del factor VIII. Dado que el concentrado se prepara a

partir de grandes cantidades de plasma humano fresco de banco, puede -  
contener los agentes causales de la hepatitis vírica. El preparado inclu-  
ye cantidades indiciarias de las isohemaglutininas de los grupos sangui-  
neos A y B. Si es preciso infundir grandes volúmenes a pacientes que no  
son de los grupos O o A<sub>2</sub>, se recomienda la adición de sustancia soluble  
específica para los grupos A, B o ambos, lo mismo que en el factor anti-  
hemofílico Courtland.

## CAPÍTULO XI

### TRATAMIENTO

El tratamiento del enfermo afecto de hemofilia grave requiere una gran atención a varios aspectos de la enfermedad. Como primer paso, es esencial determinar si el déficit es debido al factor AHG o al factor PTC, así como determinar también el grado del defecto mediante pruebas de laboratorio. Los padres deben estar informados de los cuidados físicos y psíquicos que requiere el enfermo. El reconocimiento de las aptitudes características de cada niño es de suma importancia, de tal manera que el paciente debe ser instruido para que pueda desarrollar una profesión adecuada en la vida adulta.

El tratamiento del afecto de hemofilia comprende la terapéutica de las hemorragias locales y de los episodios hemorrágicos internos agudos, así como la preparación ante una extracción dental, operaciones menores, intervenciones urgentes y cuidados ortopédicos.

## I. TERAPÉUTICA DE LAS HEMORRAGIAS.

El tratamiento de las hemorragias consiste en la aplicación de una terapéutica local, administrar transfusiones de sangre total fresca, plasma fresco congelado, o bien dar plasma liofilizado.

### Terapéutica Local.

Este tratamiento se basa en aplicar una sustancia coagulante, así como una presión local sobre el foco de la hemorragia. La aplicación de trombina pulverizada y el taponamiento local con sustancias absorbibles, tales como esponja de fibrina, celulosa oxidada (oxygel o Surgicel) o esponja de gelatina (Gelfoam) saturada en una solución de trombina y adrenalina, seguida de una presión intensa sobre el foco de la hemorragia, son medidas hemostáticas efectivas en las heridas abiertas. Es muy útil pulverizar con una mezcla de adrenalina y trombina la zona local de la hemorragia después de limpiarse la zona afectada, en especial cuando -

no sea posible ejercer la presión digital sobre el foco de hemorragia. La trombina no se administrará intravenosamente. La cauterización está siempre contraindicada. Debemos evitar la sutura de la herida, ya que puede provocar una hemorragia más intensa y necrosis hística. Las medidas terapéuticas locales no son ningún sustituto de la transfusión o de la terapéutica de reemplazamiento con plasma congelado, en especial si la hemorragia se halla localizada en una zona potencialmente peligrosa.

### Transfusión de Sangre Total o Plasma.

La transfusión inmediata con sangre total o concentrado de hematíes es necesaria a los enfermos que se hallan afectos de grandes pérdidas sanguíneas. Siempre que sea posible, se prefiere la sangre total fresca. La elevación del valor hemoglobínico a los niveles máximos no suele ser necesaria en la mayoría de los pacientes; son suficientes valores de 10 a 11 gm.

por 100 ml. El objetivo fundamental en el tratamiento del enfermo en fase aguda o en la preparación para una intervención quirúrgica, al margen de la existencia de una posible anemia grave, consisten en inyectar a la circulación una cantidad suficiente de hemoglobina antihemofílica para alcanzar un nivel adecuado mediante el cual se asegure una hemostasia eficaz.

(57)  
Este objetivo es válido para la enfermedad de Christmas (PTC).

#### Uso de Plasma Fresco Congelado y Liofilizado.

El tratamiento de elección consiste en transfundir plasma fresco - congelado crioprecipitado específico de grupo. Muchos autores consideran, no obstante, que administrar plasma en su grupo es una precaución innecesaria. Una transfusión de sangre total se administrará si el paciente se halla anémico. Deben conocerse en detalle sus propiedades: el factor VIII(AHG) es lábil, su período de vida en la sangre periférica es de 12 a 24 horas y su vida media es de 4 a 6 horas, de tal manera que el 50 por

ción de la concentración inicial se hallará a las 4 horas y el 25 por cien al cabo de 8 horas, etc.

El plasma fresco que se extrae pocas horas después de practicar la donación sanguínea se congela rápidamente a menos 20° C, se almacena en un congelador y de esta manera mantiene su actividad durante períodos variables. El plasma fresco congelado, según una valoración realizada recientemente, pierde la mitad de su validez a -20° C al cabo de un mes, transcurrido el cual, el factor VIII permanece estable. La (58) mitad del factor VIII del donante se pierde, según otro estudio, durante (59) la centrifugación para separar el plasma; la vida media del resto conservado congelado es de unas 16 semanas. Otro estudio indica, por el contrario, que la actividad del factor VIII en el banco de sangre sufre una desintegración progresiva y después de 3 semanas de almacenamiento permanece de un 30 a un 60 por cien del valor inicial. (60)

El plasma de la sangre fresca puede ser liofilizado y redisuelto en una solución salina antes de su uso. El factor VIII en el plasma liofilizado se mantiene también muy estable durante un período de incluso un año.

Un preparado comercial de plasma congelado liofilizado (plasma antihe-

mo-fílico) contiene valores del factor VIII que promedian 72 por cien del

(61)

valor del plasma normal fresco. Este preparado comercial es muy útil durante los viajes y en aquellas zonas donde el plasma fresco congelado no se halla disponible.

Los estudios realizados en nuestro laboratorio han confirmado los

(62)

hallazgos de Brinkhous y colaboradores, según los cuales una determina-  
da concentración del factor VIII es necesaria para la hemostasia en los  
afectos de hemofilia. Según estos autores, el factor hemostático mínimo  
del factor VIII puede ser del 5 por cien del normal, si bien otros autores  
sugieren que debe ser del 15 al 20 por cien del normal o bien más alto.

Un nivel constante del factor VIII situado entre el 10 y el 20 por cien se consigue al administrar plasma a una dosis inicial de 10 ml./kg. de peso corporal, a continuación la dosis será de 5 ml. /kg. cada hora. Se ha observado con frecuencia que una hemorragia activa persiste en los pacientes afectados de hemofilia tratados con cantidades insuficientes de plasma o sangre, si bien el tiempo de coagulación vuelve a la normalidad.

(64)

Brinkhous ha insistido en que una pauta terapéutica transfusional (con plasma fresco congelado) consiste en administrar una transfusión inicial de 1 por cien del peso corporal, seguido por una pequeña transfusión de mantenimiento a intervalos frecuentes. El valor de AHG (factor VIII) se eleva rápidamente en la sangre periférica mediante la transfusión inicial y esta elevación está relacionada directamente con la cantidad administrada. La desaparición rápida del factor VIII del plasma es debida a su distribución en los compartimientos extravasculares, así como a su utilización.

Las transfusiones de sostén se prescribirán a una dosis de 0.5 por cien del peso corporal. El valor del factor VIII alcanza valores próximos a los alcanzados después de la primera transfusión y se administran pequeñas transfusiones de mantenimiento en el curso de 4 a 6 horas. El descenso es menos accentuado en estos períodos posteriores y es un fiel reflejo del consumo del factor VIII. Debe aplicarse una rigurosa vigilancia cuando se administran grandes cantidades de plasma fresco congelado para detectar el desarrollo de un factor inhibidor de edema pulmonar o de hipervolemia.

Las pautas terapéuticas que se exponen a continuación sirven de guía para el tratamiento de las hemorragias de distinta localización y son útiles para preparar los enfermos que deben someterse a intervenciones quirúrgicas. Cantidades superiores a las que se exponen en este capítulo son a veces necesarias debido a que los valores plasmáticos del factor -

VIII de los individuos normales varían ampliamente; esta oscilación se calcula entre el 60 al 175 por cien del valor medio. La dosis inicial del plasma en el tratamiento de los enfermos con hemofilia debe inyectarse con rapidez (en el curso de un período de 45 minutos a una hora); con ello intentamos suministrar a la zona hemorrágica una cantidad del factor VIII suficiente para desarrollar la hemostasia. Debe recordarse que el 50 por cien de la actividad del factor VIII desaparece cuando el plasma permanece durante una hora a la temperatura ambiente.

En ocasiones, un tratamiento masivo con plasma durante un período prolongado de tiempo provoca un edema progresivo y dolor abdominal sin que cese la hemorragia de focos tales como un alveolo dentario. Cuando sobreviene una situación de urgencia en caso de una hemofilia refractaria ha resultado eficaz, según nuestra casuística, la administración de infusiones de plasma y la práctica de una hemostasia local. Las transfu-

siones con concentrado de hemáticos, sangre total o plasma se reanuda -  
después de un período de reposo y dependen de la concentración de hemo -  
globina.

Es muy importante mantener concentraciones continuas y suficien -  
tes del factor VIII en los enfermos con hemorragias hísticas profundas en  
los cuales se hallan involucrados órganos vitales. Situaciones semejantes  
se observan en la preparación y en el curso de intervenciones urgentes, es  
pecialmente abdominales y en los pacientes con hemorragias del sistema  
nervioso central. La muerte en los afectos de hemofilia se debe con fre -  
cuencia a intervenciones contraindicadas. Las hemorragias en el interior  
de los tejidos faríngeos y linguales requieren un tratamiento activo con -  
plasma y una rápida intubación faríngea o laríngea para prevenir una as -  
fixia mortal. El hemotórax puede presentarse espontáneamente y causar  
dificultades respiratorias y cardíacas graves. La aspiración en estos ca -

esos es urgente y debe ir precedida por la rápida administración de cantidades suficientes de plasma fresco congelado.

## 2. TIPOS DE TRATAMIENTO.

En las urgencias y cirugía mayor (adecuado para todos los déficits cuando no se dispone de concentrados).

Unos 30 minutos antes de la intervención se da una dosis preparatoria de plasma fresco congelado tipoespecífico, 20 ml /kg de peso corporal.

Si la intervención se prolonga más de una hora, se administran adicionalmente 5 ml /kg. Cuando es necesario, se va reemplazando la sangre durante la operación.

Terminada la intervención, se administran 5 ml de plasma fresco congelado por kilogramo, cada 4 horas durante 48 horas; luego se aumenta el intervalo hasta 6 u 8 horas durante otras 48 a 72 horas, y finalmente se dan 10 ml /kg cada 12 horas durante 72 horas.

Será suficiente el tratamiento durante 7 días o hasta que se hayan retirado todas las suturas, cuando la intervención es mínima.

En la cirugía mayor (abdominal, torácica u ortopédica, o cuando se han dejado drenes en una cavidad) suele ser prudente el mantenimiento de un mínimo del 50 por cien de los valores normales de adulto del factor deficiente, al menos durante 8 a 10 días, y del 30 por cien durante otros 4 días. Estos niveles son difíciles de alcanzar si se utiliza la pauta antedicha, por los problemas que plantea la administración de tan grandes volúmenes de plasma. Se alcanzan niveles adecuados con mayor facilidad y menos peligro para el paciente si se recurre a los concentrados. En los enfermos con déficit de AHG (factor VIII) o enfermedad de Von Willebrand es preferible el crioprecipitado o uno de los concentrados muy purificados. El factor de Von Willebrand se encuentra en el crioprecipitado y en otros productos de menor concentración.

Cuando se usa crioprecipitado, varía la cantidad de AHG presente, de acuerdo con la riqueza en AHG del donante y el procedimiento de precipitación, pues cada bolsa es extraída de un solo donante de sangre total. Puede considerarse que el AHG existente oscila entre 80 y 100 u. patrón AHF. (La unidad patrón AHG es igual a la cantidad de AHF que se encuentra en 1 ml. de plasma normal fresco de banco, dando a aquélla el valor 100 por cien). La terapéutica aconsejada se basa en este supuesto.

Cuando se proyecte una intervención de cirugía mayor, se administrarán 4 bolsas de crioprecipitado (cada bolsa proporciona de 80 a 100 u. AHG) por 10 kg. de peso corporal, unos 30 minutos antes de la operación y de nuevo transcurridas 6 horas. En los 8 a 10 días siguientes se administrarán 4 bolsas de crioprecipitado al día por 10 kg. de peso, y luego 3 bolsas durante otros 4 días. Con esta pauta debería

mantenerse un nivel mínimo del 50 por cien de AHG durante los primeros 8 ó 10 días, y un mínimo del 30 por cien en los 4 últimos días.

Existen concentrados de AHG de alta pureza que presentan menor volumen y un nivel conocido por centímetro cúbico. La cantidad que se debe usar puede calcularse, según la fórmula de Abilgaard y colaboradores, de

(65)

la siguiente forma:

Unidades AHG necesarias = peso corporal (kg) X 0.5 X aumento deseado de AHG ( % de lo normal ).

Por ejemplo:

Se necesitan 400 u. AHG para un muchacho de 20 Kg. X 0.5 (constante) para elevar su AHG al 40 %.

Debería mantenerse un nivel del 50 % del normal del adulto durante 8 ó 10 días, y luego del 30 % durante otros 3 ó 4 días.

## CAPÍTULO XII

(66), (67), (68), (69), (70)

### TRATAMIENTO ODONTOLÓGICO.

#### 1. Estado Bucal.

No hay rasgos distintivos especiales asociados con hemofílicos. Su higiene bucal suele ser pobre ya que pueden no cepillarse los dientes regularmente por miedo a iniciar una sangría y, por supuesto, este descuido tiende a producir gingivitis y una más fácil salida de sangre de las encías.

La proporción de caries puede ser bastante elevada en algunos pacientes. Estos niños a menudo son consolados con dulces para impedirles hacer algo indeseable, o para que no se lastimen, y tienden no sólo a consumirlos en demasía sino también a toda hora. Las comidas pueden estar compuestas en gran parte de hidratos de carbono debido a la ansiedad de provocar una sangría gingival con alimentos duros o fibrosos. Esos factores y la falta de higiene bucal predisponen a las caries.

La exfoliación de dientes primarios no suele causar ningún trastorno.

En el caso ocasional donde ocurre, hay una prolongada salida de sangre de la encía con el diente primario adherido muy flojamente a parte del tejido blando marginal. La molestia constante de la corona floja por la lengua y el labio, impide el cese normal de la sangría capilar por contracción y taponamiento de plaquetas, y el desprender el diente de las adherencias remanentes, permite que ese mecanismo funcione satisfactoriamente.

Un problema mayor al tratar con hemofílicos, puede ser lograr la aceptación de la atención odontológica de rutina. Aquellos pacientes con una historia familiar de la enfermedad, y sobre todo, si contiene algún incidente odontológico desafortunado, pueden tener un gran prejuicio que debe ser vencido, y se necesitarán largas y repetidas discusiones para que los padres comprendan lo esencial: que su hijo reciba atención odontológica como una medida preventiva.

El odontólogo debe, en primer término, familiarizarse con la historia médica del paciente. Necesita saber especialmente la gravedad del defecto sanguíneo, ya que ésto influirá la elección del tratamiento.

Un niño afectado severamente debe contar con una ambulancia u otro transporte si la familia no tiene un automóvil privado, o si el viaje al consultorio presenta alguna dificultad real, sobretodo si el transporte público es un ómnibus atestado. Un vehículo así no es lugar para esos pacientes. Puede llegar para tratamiento odontológico en algunas ocasiones, en una silla de ruedas o con una pierna enyesada, y debe tener un soporte adecuado cuando se sienta en el sillón dental. Aparte de proporcionar un descanso adecuado para la pierna si es necesario, el sillón dental suele estar satisfactoriamente mullido, pero en algunos modelos el asiento adicional para pequeños pacientes tiene borde duro enfrente, lo que

puede producir un hematoma en la parte posterior de las piernas si no se lo acolcha un poco más.

El primer procedimiento con un paciente nuevo debe ser una historia clínica completa seguida de un examen bucal minucioso. Hay que anotar el estado de las encías y la higiene bucal, y la presencia y extensión de todas las caries y maloclusión. Las radiografías interproximales deben ser parte del control regular de rutina. La cooperación del niño debe lograrse luego del tiempo empleado para conocerle.

## 2. Prevención.

Esta es una parte muy importante de la atención odontológica de un paciente hemofílico y hay que considerar los aspectos periodontales y de caries. Debe darse instrucción sobre el cepillado dental y repetirse a intervalos. El niño y los padres deben estar plenamente informados de las razones. El valor de esta tarea bastante tediosa y la lección puede llevar

se a cabo en el hogar usando soluciones o pastillas descubridoras. El cepillo de dientes no debe ser duro y es mejor usar uno blando más vivamente. Un cepillo de baterfas es una ayuda valiosa, no sólo porque facilita el cepillado, sino que su cabeza pequeña permite limpiar correctamente la cara bucal de los molares superiores y la lingual de los molares inferiores sin trauma de las arcadas. El cepillo corriente operado a mano, ocasionalmente resbala y produce abrasiones que pueden alarmar al paciente, un inconveniente que no es posible con el cepillo de baterfas. Éste tiene cerdas blandas y puede usarse muy eficazmente para brindar estímulo gingival.

Es útil tratar con los padres de la importancia de una buena dieta, poniendo énfasis en la necesidad de alimentos fibrosos y de evitar alimentos entre comidas sobre todo a base de hidratos de carbono. Hay que mencionar la importancia de ir a la cama con dientes limpios y no beber ni comer nada que no sea agua pura después del cepillado.

### 3. Enfermedad Periodontal.

Aparte de la gingivitis debida a pobre higiene bucal, ésta no suele ser un problema en niños pequeños. En el adolescente puede haber los mismos signos que en un paciente normal. El curetaje no representa un problema real siempre que se tenga cuidado de no traumatizar la encía in debidamente. Cualquier salida de sangre que ocurra es superficial y de tipo capilar y cesará normalmente. Ese curetaje debe ser meticoloso, ya que el más pequeño residuo de cálculos puede causar irritación gingival con sangría y formación de bolsa. Sin embargo, una gingivectomía está contraindicada, ya que afecta más que las pequeñas terminaciones ca pilares y puede originar una sangría considerable y persistente. Cualquier zona localizada pequeña de gingivitis debe ser investigada ca damente y puede ser el resultado de un trozo de cálculo, un pequeño cuerpo extraño, una obstrucción sobresaliente o una zona de colusión traumática.

Ocasionalmente, el colgajo de encía sobre un molar en erupción se inflama y debe ser tratado pintando debajo de él cuidadosamente con violeta de genciana al 1 por ciento o con ácido tricloroacético y glicerina. Cualquier infección bucal aguda debe ser tratada pronta y eficazmente, y si hay alguna duda en cuanto al tratamiento, debe solicitarse el consejo del médico a cargo del paciente. Los antibióticos deben darse solamente por vía bucal o intravenosa y nunca intramuscularmente.

#### 4. Conservación.

La dificultad principal en relación con la conservación es la contraindicación a la anestesia local. Las inyecciones profundas para un bloqueo del dentario inferior y en el piso de la boca nunca deben darse, ni siquiera en un caso leve. En esas inyecciones ocurre con frecuencia un daño a los vasos y esas zonas tienen espacios tisulares, por los que la sangre puede pasar sin dificultad. Aún en un paciente normal puede producirse un hematoma, y en el hemofílico la sangre no coagulada puede pasar a los tejidos -

del cuello y hasta al mediastino, provocando grave trastorno respiratorio y muerte. Esto último ocurrió en dos casos informados después de una anestesia regional del dentario inferior para conservación. En casos leves puede ser permisible infiltrar en los tejidos firmemente adheridos en el borde gingival en el lado bucal, si la preparación de la cavidad es muy dolorosa. En una zona así, la hemorragia suele ser autolimitante y accesible para el control si es necesario. La anestesia por infiltración solamente debe usarse con acuerdo del médico responsable quien conoce las comprobaciones hematológicas.

En casos de especial dificultad los procedimientos conservadores pueden hacerse bajo anestesia general con el consentimiento de los médicos responsable de la atención general del paciente. Esto se realiza con administración endotraqueal, pasando el tubo por la boca y no por la nariz, en atención al calibre de la sonda que debe permitir la circulación de los gases en circuito cerrado. Se necesita internación en el hospital por

del cuello y hasta al mediastino, provocando grave trastorno respiratorio y muerte. Esto último ocurrió en dos casos informados después de una anestesia regional del dentario inferior para conservación. En casos leves puede ser permisible infiltrar en los tejidos firmemente adheridos en el borde gingival en el lado bucal, si la preparación de la cavidad es muy dolorosa. En una zona así, la hemorragia suele ser autolimitante y accesible para el control si es necesario. La anestesia por infiltración solamente debe usarse con acuerdo del médico responsable quien conoce las comprobaciones hematológicas.

En casos de especial dificultad los procedimientos conservadores pueden hacerse bajo anestesia general con el consentimiento de los médicos responsable de la atención general del paciente. Ésto se realiza con administración endotraqueal, pasando el tubo por la boca y no por la nariz, en atención al calibre de la sonda que debe permitir la circulación de los gases en circuito cerrado. Se necesita internación en el hospital por

un mínimo de dos o tres días, con facilidades a la mano para control de la hemorragia en caso necesario. El manejo bajo anestesia general de esos pacientes no es una forma de tratamiento a encarar con ligereza sino con verdadero cuidado y asesoría técnica.

La preparación de la cavidad debe efectuarse cuidadosamente con un buen apoyo de los dedos para evitar cualquier escapada de instrumentos y, siempre que sea posible, hay que extenderse profilácticamente a zonas susceptibles. Si el diente es especialmente sensible a los instrumentos, es útil usar fresas de diamante y hacer toda la extensión a una profundidad justo por sobre el límite amelodentinario al comienzo. La cavidad se profundiza luego en la cantidad requerida rápidamente, de manera que la parte dolorosa de la operación sea muy breve. Las fresas pequeñas son menos dolorosas que las de tamaño más grande. Las cavidades que afectan el borde gingival no deben inquietar demasiado si se tiene cuidado y se usan con cautela los recortadores del margen cervical. Cualquier salida

Las grapas del dique de goma no deben usarse porque con frecuencia aprietan o lastiman en forma marcada la papila interdientaria y el borde gingival. Si se usa el dique de goma, debe ser retenido con seda encajada. Cuando se pulc la obturación, es sensato evitar el uso de cepillos duros porque pueden causar abrasión al tejido blando adyacente y se pueden escapar. Las fresas y copas de goma para terminación deben ser satisfactorias cuando se usan con las pastas apropiadas.

### 5. Tratamiento Pulpar.

Las exposiciones vitales en dientes permanentes pueden ser protegidas, si el operador tiene buen éxito con este tipo de tratamiento. La pulpotomía presenta un problema de anestesia pero puede ser efectuado con anestesia por inhalación, si se dispone de ella con un buen anestesista. Antes de iniciar la inducción, hay que insertar un buen abrebocas, ya que es menos traumático que abrir la boca forzosamente después. Se dice que no hay

problema de hemorragia de la pulpa asociado con este tipo de operación, pero parece posible que la presión debida a la sangría pueda surgir en la cámara sellada y producir así la muerte pulpar. Cuando está indicada la extirpación de una pulpa vital, ésta se realiza mejor con la ayuda de una pasta desvitalizadora, ya que la anestesia local está contraindicada. Después de esto, se pueden emplear los procedimientos corrientes de terapia radicular.

En dientes primarios, la exposición de una pulpa vital debe ser tratado por desvitalización más que intentar una protección. La obturación radicular en los incisivos se hace por técnicas estándar teniendo mucho cuidado de no penetrar el ápice y dañar al sucesor permanente. El material de obturación debe ser reabsorbible para permitir la exfoliación normal. Los molares primarios, por otra parte, no se prestan para obturación radicular, y se puede emplear una técnica de esterilización y momifi-

cación. Ese tratamiento debe ser seguido periódicamente, controlando por medio de radiografías, el estado apical.

Dientes con extensas zonas radiolúcidas que indican infección periapical, e incisivos permanentes muertos con ápices abiertos, pueden ser tratados satisfactoriamente limpiando a fondo los conductos por los métodos corrientes y colocando pasta reabsorbible después del secado.

### 5. Maloclusión.

Cualquier plan de tratamiento para la maloclusión en un paciente hemofílico debe tomar en cuenta la severidad del problema de sangrado. La necesidad de extracciones para aliviar apilamiento, la actitud del niño con respecto a la maloclusión y el grado de defecto sanguíneo, deben ser todas discutidas con el hematólogo y el médico a cargo del paciente. Normalmente, las extracciones serán consideradas sólo en el hemofílico menos grave, pero en el caso más serio hay que tomar en cuenta si un diente pue

de traumatizar los tejidos blandos. Un ejemplo de esto es el canino superior ubicado fuera del arco bucalmente, en tal forma que constituye una amenaza constante de trauma al labio.

La aparatología debe ser mínima para el niño gravemente afectado, pero algunas maloclusiones son más dañinas si se las deja. Un ejemplo es el incisivo superior en oclusión traumática, lo que conduce a formación de bolsa en los incisivos inferiores si no se lo trata, y un aparato sencillo habitualmente lo corrige bastante rápido. Los aparatos removibles se usan con ganchos de Adams o similares, sin extremos libres que puedan causar trauma si inadvertidamente se doblan fuera de posición, y un aparato de Andresen bien adaptado o un monobloc es adecuado en los casos bien seleccionados. En los hemofrónicos más leves se puede hacer un tratamiento ortodóncico más elaborado y se pueden usar aparatos fijos con mucho cuidado.

Si la zona de residencia del paciente no tiene aguas fluoradas, entonces hay que recetar tabletas con fluoruro como medida preventiva de rutina, por cierto en todos los pacientes menores de 8 a 10 años. Hay que averiguar si hay varones más pequeños en la familia y, en ese caso, insistir para que se controlen sus dientes. Los síntomas del defecto no suelen manifestarse en la infancia y es bueno estimular a los padres para que den tabletas con fluoruro a los infantes varones en familias hemofílicas, como una medida precautoria para proteger los dientes contra la caries tan pronto como sea posible y, por lo tanto, contra la posibilidad de necesitar extracciones en los años siguientes.

#### 7. Extracciones Dentales.

Si las extracciones son inevitables, por supuesto deberán realizarse en el hospital con internación del paciente y por un cirujano bucal experimentado, junto con el hematólogo y los médicos correspondientes. Esto

suele hacerse bajo anestesia general y con la preparación hematológica antes señalada. Se confecciona antes una Placa Hemostática Removible para proteger el coágulo sanguíneo en los alveolos y, si hay que extraer varios dientes, entonces puede ser una ventaja limitar la cirugía a un maxilar por vez, pero esto es asunto para consultar con el cirujano. Ningún paciente así debe ser admitido como listo para extracciones hasta que todos los dientes dudosos hayan sido investigados diagnosticados claramente como dientes insalvables.

La construcción de una Placa Hemostática Removible no presenta problemas. Se necesitan buenas impresiones superior e inferior, en alginate, y los modelos se hacen en yeso piedra. La oclusión debe ser registrada de manera que los modelos puedan ser articulados, si es necesario. Los dientes a extraer se cortan de los modelos sin ningún desgaste de los rebordes gingivales, de manera que el resultado representa la boca después de la operación. Se hace una placa de acrílico para cubrir

el paladar en la superior o la cara lingual del maxilar inferior, según se requiera, y se extiende sobre los alveolos de los dientes extraídos hacia el lado bucal. El objeto de esto es proteger los alveolos y sus coágulos y no presionar sobre ellos. El aparato se retiene con ganchos de Adams en los molares apropiados, con el agregado de ganchos en otros dientes ubicados más adelante, si es necesario. Cuando se extraen todos los molares en el arco (p. ej. 6ED/DE6), la retención es por ganchos en los dientes anteriores y, si es necesario, un agregado al aparato sobre las partes distales del arco hasta el nivel oclusal, en forma de un bloque de mordida para ocluir comfortable pero no forzadamente con los dientes antagonistas. Esto se usa varios días después de la operación y se sacan sólo para limpieza, reubicándolos inmediatamente.

La hemostasia es relativamente simple cuando se eliminan los dientes temporales. El alveolo dentario es taponado con tromboplastina absorbible o con Gelfoam en aquellos casos en que se extrae un diente permanente; por el contrario, cuando se desprende un diente temporal, se

aplicará una sutura en bolsa de tabaco. Alimentaremos al enfermo mediante líquidos administrados por vía intravenosa o rectal y no se prescribirá nada por vía oral durante 48 horas, a partir de las cuales pueden administrarse líquidos mediante una cuchara. No se recomienda la extracción de más de 2 molares ó 3 incisivos en un mismo tiempo. El plasma fresco congelado se administrará a las dosis indicadas en la Tabla No. III. La administración de proclisona (1 a 2 mg/kg) se iniciará 12 horas antes de la intervención quirúrgica y continuará durante el período en que se realice la terapéutica con plasma.

#### 8. Hemorragia de las Mucosas.

En el lactante es difícil dominar una hemorragia de las mucosas orales o del frenillo si no se alcanza un nivel de AIG del orden del 50 % del normal del adulto. Ésto se consigue mejor en el paciente hospitalizado, que será sometido a sedación, inmovilización y mantenimiento con sonda intravenosa y no recibirá nada por la boca, al menos durante 48 horas.

La terapéutica con plasma fresco congelado se empieza con 20 ml/kg de peso corporal, seguida de 5 ml/kg cada 4 ó 6 horas durante 5 días. Debería administrarse crioprecipitado o concentrado para alcanzar el mínimo del 50 % del nivel normal del adulto de AHG.

Transcurridas 48 horas, se darán líquidos claros por vía oral con una cucharita, teniendo cuidado de no despegar el coágulo. Si se ha formado un gran coágulo friable en forma de seta, debido a un pequeño rezumamiento de sangre, a veces resulta conveniente eliminar el coágulo y reanudar el tratamiento con 10 ml de plasma fresco congelado por kg de peso corporal, si ésta fue la dosis terapéutica. Si el coágulo se despegase por cualquier maniobra del niño antes de que se llegue a la cicatrización completa, se reanudará el tratamiento con plasma en las dosis originales. Si se utilizan crioprecipitados o concentrados, los altos niveles que se consiguen en todo momento suelen eliminar la posibilidad de esta complicación y permiten el tratamiento ambulatorio, acudiendo diariamente a la consulta durante 6 días. El crioprecipitado puede administrarse en dosis de 4 bolsas por 10 kg de peso corporal al día.

TABLA III

PAUTA DE TRATAMIENTO HEMATOLÓGICO.

I. Hemorragias de las mucosas y extracciones dentarias:

A) Déficit del factor VIII.

Las extracciones dentarias deberían llevarse a cabo con el paciente hospitalizado, en un quirófano bien equipado y con vigilancia de laboratorio; la hemorragia de las mucosas puede dominarse con visitas diarias para efectuar transfusiones.

Plasma fresco congelado, 20 ml/kg 30 minutos antes de la extracción, seguidos de 5 ml/kg cada 4 ó 6 horas, durante 5 días.

Crioprecipitados, 5 bolsas/10 kg/día, en 5 días (puede administrarse en dosis fractas dos veces al día, si se prefiere).

Concentrado del factor VIII, 40 u./kg durante 5 días.

B) Déficit del factor IX

Plasma deficiente en factor VIII, 20 ml/kg, seguidos de 10 ml/kg cada 8 horas, durante 5 días.

Concentrado del factor IX (Konyne), 40 u./Kg/día, durante 5 días.

Ácido aminocaproico, 70 mg/kg inmediatamente antes de la intervención, seguidos de 40 mg/kg cada 4 horas; coadyuvante en las extracciones dentarias. (déficit de los factores VIII y IX).

2. Regiones peligrosas (retrofaríngeas, SNC, suelo boca):

A) Déficit del factor VIII

Plasma fresco congelado, 20 ml/kg, seguidos inmediatamente de 5 ml/kg. cada 4 ó 6 horas, durante 48 horas.

Concentrado del factor IX (Konyne), 40 u/kg/día.

Deberá suministrarse una dosis inicial a los pacientes y trasladarlos a una institución importante, donde la duración del tratamiento dependerá de la gravedad y peligro representado por la hemorragia.

3. Cirugía:

Deberá realizarse en instituciones importantes.

Antes de la intervención: A) Déficit de los factores VIII y IX.

Concentrados para alcanzar una corrección del 100 %, administrados 30 minutos antes de operar.

Se mantendrá una corrección del 50 % durante 4 días, y del 30 % hasta que se hayan sacado todas las suturas.

Todos los pacientes deberán someterse previamente a pruebas selectivas para detectar la presencia de inhibidores; para ello es útil el método de Biggs y Bidwell. ( ). Se administrará al paciente una dosis de prueba del fármaco que se pretende emplear para la terapéutica sustitutiva, a fin de determinar el efecto máximo y el plazo de semi-desintegración en el paciente en cuestión y en aquel momento.

## C O N C L U S I O N E S

Al final de este trabajo podemos mencionar que los aspectos básicos que el C.D. debe conocer son: el padecimiento en forma profunda y generalizada abarcando desde su aspecto etiológico, las manifestaciones clínicas hasta las últimas investigaciones en lo referente a su tratamiento. Debe conocer las diferentes variedades de presentación y saber efectuar su diagnóstico diferencial.

Tiene que dominar las constantes de laboratorio y siempre contar con la ayuda de un Hematólogo. Nunca debe manejar a un paciente con Hemofilia en su Consultorio, sino que por el contrario éste debe efectuarse sin excepción en una Unidad Hospitalaria.

Antes de iniciar el tratamiento debe efectuarse un plan detallado del mismo, preparar a su paciente en el aspecto hematológico y llevar a cabo el tratamiento apegado estrictamente dicho plan.

Es importante que conozca cuales son las complicaciones a las que puede enfrentarse y cuales son los procedimientos para solucionarlas.

Está por demás mencionar que este es uno de los pocos padecimientos en que la vida del paciente depende en forma sumamente importante de los conocimientos y destreza del C.D. y que los resultados serán satisfactorios en la medida de la capacidad de la persona que se avoque a la solución de estos problemas.

## BIBLIOGRAFÍA.

1. McKusick, V.A. and Rapaport, S.I.: HISTORY OF CLASSICAL HEMOPHILIA IN A NEW ENGLAND FAMILY, Arch. Int. Med., p.110-144, 1962; J. HIST. MED. & ALLIED SC., p. 17 - 342, 1962.
2. Otto, J.C.: AN ACCOUNT OF AN HEMORRHAGIC DISPOSITION EXISTING IN CERTAIN FAMILIES, Med. Reposit., 6, 1, 1803 p.
3. Nasse, C.F.: VON EINER ERBLICHEN NEIGUNG ZY TODTLICHEN BLUTUNGEN, Arch. Med. Erfahr., 1 - 385. p. 1820.
4. Sahli, H.: UEBER DAS WESEN DER HEMOPHILIE, Ztschr. Klin. Med. 56, 264, p. 1905; DEUTSCH. ARCH. Klin. Med. 99, 518. p. 1910.
5. Addis, T.: PATHOGENESIS OF HEREDITARY HAEMOPHILIA, J. PATH. & BACT., 15, 427. 1910-1911.
6. Bendien, W.M. and Van Creveld, S.: ON SOME FACTORS OF BLOOD COAGULATION, ESPECIALLY WITH REGARD TO THE PROBLEM OF HEMOPHILIA, Acta Med. Scandinav., 99, 12, 1939.
7. Patek, A.J., Jr. and Stetson, R.P.: HEMOPHILIA: I. THE ABNORMAL COAGULATION OF THE BLOOD AND ITS RELATION TO THE BLOOD PLATELETS, J. Clin. Invest., 15, 531, 1936; *ibid.*, 16, 113, 1937.
8. Biggs, Rosemary and Macfarlane, R.G.: HEMOPHILIA AND RELATED CONDITIONS; 187 CASES, Brit. J. Haemat., 4, 1, 1958.
9. Nilsson, Inga Marie, Blombäck, Margareta and Ramgren, O.: HAEMOPHILIA IN SWEDEN, Acta Med. Scandinav., 170, 665, 1961; *ibid.*, 171, 759, 1962.
10. Biggs, Rosemary and Macfarlane, R.G.: HUMAN BLOOD COAGULATION, Blackwell Scientific Publications, Oxford, Ed. 3, 1962.
11. Fantl, P. and Sawers, P.J.: OCCURRENCE OF DIFFERENT PROTHROMBOPLASTIN DEFICIENCIES IN RELATED MALE BLEEDERS, Brit. J. Haemat., 2, 102, 1956.
12. Lusher, J.M., Ataub, R.T., and Belote, J. H.: ANTIHEMOPHILIC GLOBULIN DEFICIENCY IN A CHROMOSOMAL FEMALE, Amer. J. Dis. Child. 108: 309, 1964.

13. Davidson, E., and Tomlin, S.: THE LEVELS OF PLASMA COAGULATION FACTORS AFTER TRAUMA IN CHILDBIRTH, *J. Clin. Path.* 16:122, 1963.
14. Pechet, L., and Alexander, B.: INCREASED CLOTTING FACTORS IN PREGNANCY, *New. Eng. J. Med.* 265:1093, 1961.
15. Ratnoff, O.D., and Holland, T.R.: COAGULATION COMPONENTS IN NORMAL AND ABNORMAL PREGNANCIES, *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 75: 626, 1959.
16. Strauss, H.S.: THE PERPETUATION OF HEMOPHILIA BY MUTATION, *Pediatrics* 39:186, 1967.
17. Hoyer, L.M., and Breckenridge, R.T.: IMMUNOLOGIC STUDIES OF ANTIHEMOPHILIC FACTOR (AHF, FACTOR VIII); CROSS REACTING MATERIAL IN A GENETIC VARIANT OF HEMOPHILIA A, BLOOD. 32:962, 1968.
18. Hougie, C., and Twomey, J.J.: HAEMPHILIA B<sub>m</sub>: A NEW TYPE OF - FACTOR IX DEFICIENCY, *Lancet* 1:698, 1967.
19. Norman, J.C.: SPLENIC HOMOTRANSPLANTATION FOR HEMOPHILIA, *New England, J. Med.* 283:435, 1970.
20. Valenzuela, R.H., J. Luengas, Marquet L., MANUAL DE PEDIATRÍA, Ed. Interamericana, 9a. Ed., Méx., 587:597, p.839.
21. Arias A.J.: DIAGNÓSTICO DE LA HEMOFILIA, *Rev. Mex. de Lab. - Clín.* 19:52, 1967.
22. Dorantes, M.S.: DIAGNÓSTICO DE LOS PROBLEMAS HEMATOLÓGICOS EN PEDIATRÍA, Ed. Asoc. Méd. Hosp. Inf. de Méx. 1973.
23. Rodríguez, S. Romeo, Salas, A. Max.: GUÍA PARA EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DEL PACIENTE PEDIÁTRICO, 1975, IMAN, Hosp. del Niño., 1975.
24. Barrow, Emily M., et al.: SEPARATION OF THE ANTIHEMOPHILIC FACTOR (F.VIII) FROM FIBRINOGEN WITH THROMBIN AND MANGANESE CHLORIDE, *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.* 121,1001, 1966.

25. Tocantins, L.M.: DEMONSTRATION OF ANTITHROMBOPLASTIC - ACTIVITY IN NORMAL AND HEMOPHILIC PLASMAS, *Am. J. Physiol.* 139, 265, 1943; *ibid.*, 143, 67, 1945; *Blood*, 1, 165, 1946; *ibid.*, 9-281, 1954.
26. Biggs, Rosemary and Macfarlane, R.G.: HUMAN BLOOD COAGULATION, Blackwell Scientific Publications, Oxford, Ed. 3, 1962.
27. Egeberg, O.: ANTIHEMOPHILIC A FACTOR (FACTOR VIII) AND - FIBRINOGEN IN HUMAN BLOOD, *Scand. J. Clin. Lab. Investigation*, 14, 230, 1962.
28. Niléhn, J.E.: ON SYMPTOMATIC ANTIHEMOPHILIC GLOBULIN -- (AHG) DEFICIENCY, *Acta Med. Scandinav.*, 171, 491, 1962.
29. Ikkala, E., Myllylä, G and Nevanlinna H.R.: NORMAL AND POST - EXERCISE PLASMA TRANSFUSION IN PATIENTS WITH HAEMO - PHILIA A AND VON WILLEBRAND'S DISEASE, *Scand. J. Haemat.*, 1 300, 1964.
30. Preston, A.E.: THE PLASMA CONCENTRATION OF FACTOR VIII IN THE NORMAL POPULATION, *Brit. J. Haemat.*, 10, 110, 238, 1964.
31. Didisheim, P., and Lewis, J.H.: CONGENITAL DISORDERS OF THE MECHANISMO FOR COAGULATION OF BLOOD, *Pediatrics* 22;278, 1958.
32. Bulloch, W. and Fildes, P.: HEMOPHILIA, Lond University, Francis Galton Lab. for National Eugenics, Treasury of Human Inheritance, 1 169, 1912.
33. Birch, C.L.: HEMOPHILIA: CLINICAL AND GENETIC ASPECTS, *Univ. of Illinois Bull*, vol. 34, No. 55; *Illinois Med, and Dent. Monogr.*, vol. 1, No. 4, University of Illinois, 1937.
34. Merskey, C.: THE LABORATORY DIAGNOSIS OF HAEMOPHILIA. *J. Clin. Path.*, 3, 301, 1950; *Brit. M. J.*, 1, 906, 1951.
35. Biggs, Rosemary and Macfarlane, R.G.: HUMAN BLOOD COAGULATION, Blackwell Scientific Publications, Oxford, Ed. 3, 1962.
36. Brinkhous, K.M.: A STUDY OF THE CLOTTING DEFECT IN HEMO - PHILIA; *Am. J.M. Sc.*, 198, 509, 1939; *Proc. Soc. Exper. Biol & - Med.* 66, 117, 1947.

37. Graham, J. B., McLendon, W.W. and Brinkhous, K.M.: MILD HEMOPHILIA: AN ALLELIC FORM OF THE DISEASE, *Am. J.M. Sc.*, 225, 46, 1953.
38. Nilsson, Inga Marie, Blombäck, Margareta and Ramgren, O.: HEMOPHILIA IN SWEDEN, *Acta md. Scandinav.*, 170, 665, 1961; *ibid*, 171, 759, 1962.
39. Darto, D.M.M.: DEFECT OF ANTI-HEMOPHILIC GLOBULIN IN VON WILLEBRAND'S DISEASE, *Amer. J. Dis. Child* 90:561, 1955 (abst.).
40. Von Willebrand, E.A.: ÜBER HEREDITÄRE-PSEUDOHAMOPHILIE, *Acta Med. Scandinav.* 76: 521, 1931.
41. Nilsson, I.M., Blombäck, B., and Johansson, S.A.: VON WILLEBRANDS DISEASE AND ITS CORRECTION WITH HUMAN PLASMA FRACTION I-O, *Acta Med. Scandinav.* 159, 179: 1957.
42. Hougie, C.: FUNDAMENTALS OF BLOOD COAGULATION IN CLINICAL MEDICINE, New York, 1963, McGraw-Hill Book Co.
43. Biggs, R.: THE CONTROL OF TRAUMATIC BLEEDING IN PATIENTS WITH VON WILLEBRAND'S DISEASE. In Brinkhous, K.M., editor: *The Hemophilias, International Symposium Washington, Chapel Hill, N.C., 1964, University of North Carolina Press.*
44. Moor-Jankowski, J.K., et al.: HEMOPHILIA B, *Acta gen. statist. med.* 7, 597, 1957, *ibid*, 8, 1, 1958.
45. Mulder, E., et al.: FACTOR VIII ACTIVITY IN CARRIERS OF HEMOPHILIA A, *Brit. J. Haemat.* 11, 206, 1965.
46. Didisheim, P. Ferguson, J.H. and Lewis, J.H.: HEMOSTATIC DATA IN RELATIVES OF HEMOPHILIACS A AND B., *A.M.A. Arch. Int. Med.* 101, 347, 1958.
47. Barrow, Emily M., Bullock, W.R. and Grahama, J.B.: A STUDY OF THE CARRIER STATE OF PLASMA THROMBOPLASTIN COMPONENT (PTC, Christmas Factor) Deficiency, Utilizing a New Assay Procedure, *J. Lab. & Clin. Med.* 55, 936; 1960; *Am. J. Hum. Genet.* 15, 53, 1963.
48. Didisheim, P. and Vandervoort, R.L.E.: DETECTION OF CARRIERS FOR FACTOR IX (PTC) DEFICIENCY, *Blood*, 20, 150, 1962.

49. Editorial: HEMOPHILIA PROPHYLAXIS, J.A.M.A. 212:2256, 1970.
50. Hoag, M.S., Johnson, F.F., Robinson, H.A and Halleger, P.M.: TREATMENT OF HEMOPHILIA B WITH A NEW CLOTTING-FACTOR CONCENTRATE, New Eng. J. Med. 280:581, 1969.
51. Holman, C.A., and Wolf, P.: HUMAN ANTIHEMOPHILIC FACTOR; THE PREPARATION IN A HOSPITAL OF A CONCENTRATE FOR CLINICAL USE, Lancet 2:4, 1963.
52. Pool, J.G., and Shannon, B.S.: PRODUCTION OF HIGH-POTENCY CONCENTRATES OF ANTIHEMOPHILIC GLOBULIN IN A CLOSED-BAG SYSTEM, ASSAY IN VITRO AND IN VIVO, New Eng. J. Med. 273:1443, 1965.
53. Brown, D.L., Hardisty, R.M., Kosoy, M.H., and Bracken, C.: ANTIHEMOPHILIC GLOBULIN PREPARATION BY AN IMPROVED CRYO-PRECIPITATION METHOD AND CLINICAL USE, Brit. Med. J. 2:79, 1967.
54. Buckell, M.: THE EFFECT OF CITRATE ON EUGLOBULIN METHODS OF ESTIMATING FIBRINOLYTIC ACTIVITY, J. Clin Path. 11:403, 1958.
55. Dallman, P. R., and Pool, J. G.: TREATMENT OF HEMOPHILIA - WITH FACTOR VIII CONCENTRATES, New Eng. J. Med. 278:199, 1968.
56. De Gruchy, G. C.: CLINICAL HEMATOLOGY IN MEDICAL PRACTICE, Springfield, Ill., 1958, Charles C. Thomas, Publisher, p.542.
57. Douglas, A.S.: ANTIHEMOPHILIC GLOBULIN ASSAY FOLLOWING PLASMA INFUSIONS IN HEMOPHILIA, J. Lab. Clin. Med. 51:850, 1958.
58. Penick, G.D., and Brinkhous, K.M.: RELATIVE STABILITY OF PLASMA ANTIHEMOPHILIC FACTOR (AHF) UNDER DIFFERENT CONDITIONS OF STORAGE, Amer. J. Med. Sci. 232:434, 1956.
59. Pool, J.G., and Robinson, J.: OBSERVATIONS ON PLASMA BANKING AND TRANSFUSION PROCEDURES FOR HEMOPHILIC PATIENTS - USING A QUANTITATIVE ASSAY FOR ANTIHEMOPHILIC GLOBULIN (AHG), Brit. J. Haemat. 5:24, 1959.
50. Perry, S. and Craddock, C.G., Jr.: PLATELET ADSORPTIVE PROPERTIES AND PLATELET EXTRACTS IN THROMBOPLASTIN GENERATIONS, Blood 8:177, 1958.

61. Pimey, W.R., Kirk, R.L., Arnold, B.J., and Stenhouse, N.S.: - PLASMA ANTIHEMOPHILIC FACTOR VIII CONCENTRATION IN NORMAL FAMILIES, Brit. J. Haemat. 8:421, 1962.
62. Brinkhous, K.M., Penick, G.D., Langdell, R.D., Wagner, R.H., & Graham, J.B.: PHYSIOLOGIC BASIS OF TRANSFUSION THERAPY IN HEMOPHILIA, Arch. Path. 61:6, 1956.
63. Schulman, I., and Smith, C.H.: HEMORRHAGIC DISEASE IN AN INFANT DUE TO COAGULATION DISORDERS. In Levine, S.Z., editor Advances in pediatrics, vol 9, Chicago, 1957, Year Book Medical Publishers, Inc.
64. Brinkhous, K.M.: PHYSIOPATHOLOGY OF HEMOPHILIA, Acta Haemat. 20:125, 1958.
65. Abildgaard, C.F., Simone, J.V., Corrigan, J.J., Seeler, R.A., - Edelstine, G., and Schulman, I.: TREATMENT OF HEMOPHILIA WITH GLYCINE-PRECIPIATED FACTOR VIII, New Eng. J. Med. 275:471, 1966.
66. Archer, W.H. & Zubrow, H.J. (1954): FATAL HEMORRHAGE FOLLOWING REGIONAL ANAESTHESIA FOR OPERATIVE DENTISTRY IN A HAEMOPHILIC. Oral Surg. 7, 464-470.
67. Kaplan, R.I., Werther, R. Carson, I.H. & Wolman, I.J. (1960), DENTAL CARE OF THE HAEMOPHILIAC PATIENT. Dent. Clin. N. Am. July, p. 491-501.
68. Masterton? J.B.: RESTORATIVE DENTISTRY FOR HAEMOPHILIES Br. Dent. J. 119, 148, 1952.
69. Pamell, A.G. (1964) : DANGER TO HAEMOPHILIES OF LOCAL - ANAESTHESIA. Br. Dent. J. 116, 183.
70. Stewart, D.J.: A DENTAL SERVICE FOR CHILDREN WITH BLEEDING DISORDERS. Br. Dent. J. 119, 544-8, 1965.